

**Г О У «Т А Д Ж И К С К И Й Г О С У Д А Р С Т В Е Н Н Ы Й М Е Д И Ц И Н С К И Й
У Н И В Е Р С И Т Е Т И М . А Б У А Л И И Б Н И С И Н О»**

У Д К 616.72-002.77; 618.12-008; 615.275.3

ТАЛАБОВА МАДИНА МАХМАДАЛИЕВНА

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СУБКЛИНИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ
СИМПТОМОВ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ
РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ БЕЗ И С СИСТЕМНЫМИ
ПРОЯВЛЕНИЯМИ НА ФОНЕ АКТИВНОЙ КОНТРОЛИРУЕМОЙ
ТЕРАПИИ**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни**

Душанбе - 2025

Работа выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино».

Научный руководитель: **Саидов Ёр Умарович** - доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»

Официальные оппоненты: **Попкова Татьяна Валентиновна** - доктор медицинских наук, заведующий лаборатории системной красной волчанке, ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой.

Рофиева Халима Шарифовна - кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой внутренних болезней НОУ «Медико-социальный институт Таджикистана»

Оппонирующая организация: ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан».

Защита диссертации состоится «____» _____ 2025 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 6D.KOA -008 при ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»: 734026, г. Душанбе, улица Сино, 29-31, www.tajmedun.tj +992918724088

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино».

Автореферат разослан «____» _____ 2025 г.

**Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент**

Р.Дж. Джамолова

Введение

Актуальность темы исследования.

Исследования ревматоидного артрита (РА) за минувшие двадцать лет привели к значительному прорыву в понимании данной патологии, что позволило разрешить множество спорных вопросов в этой области. Расширенное исследование патогенетических механизмов заболевания способствовало совершенствованию методик раннего выявления РА, что позволило оптимизировать образовательные программы для пациентов и повысить их комплаентность к назначенному лечению. Параллельно с этим произошел прорыв в фармакотерапии: внедрение инновационных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (включая парентеральные формы метотрексата (МТ) и лефлуномида), а также разработка генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) существенно обогативших арсенал средств для таргетной терапии РА. [Чичасова Н.В., 2023; Насонов Е.Л. и др., 2020-2023; Саидов Ё.У. и др., 2023; Smolen J.S. et al., 2020; McInnes I.B. et al., 2022; De Moel E.C. et al., 2022].

Огромным достижением в оптимизации терапии РА стало внедрение международной концепции «Лечение до достижения цели» (T2T). Данный подход, основанный на постановке и планомерной реализации конкретных терапевтических задач, позволил значительно усовершенствовать тактику ведения пациентов и добиться более благоприятных результатов лечения. Разработанные на основе этой стратегии международные рекомендации внесли неоценимый вклад в развитие таргетной терапии РА [Рыбакова В.В. и др., 2022; Каратеев А.Е. и др., 2022; Насонов Е.Л. и др., 2018-2023; Маджонина М.М., 2024; Smolen J.S. et al., 2018; Stoffer M.A. et al., 2022].

Несмотря на ожидания улучшения прогноза жизни пациентов с РА благодаря целевой терапии, основанной на принципах и рекомендациях современной фармакотерапии — стратегии T2T, проблема снижения продолжительности жизни этих пациентов продолжает оставаться актуальной и вызывает значительную озабоченность среди ревматологов. Активная форма

РА тесно связана с повышенным риском преждевременной летальности, что обусловлено преимущественно кардиоваскулярными нарушениями (КВН) коронарного генеза. Современные исследования в области ревматологии выявили, что у данной категории пациентов наблюдается акселерация атеросклеротического процесса в коронарных артериях, а также высокая частота развития артериальной гипертензии (АГ). Комбинация этих патологических состояний существенно повышает вероятность развития таких серьезных осложнений, как инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, внезапная коронарная смерть и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Особенно это актуально при наличии висцеральных проявлений заболевания, которые оцениваются с высоким прогностическим рейтингом по «Мальма-критериям» [Насонов Е.Л. и др., 2020; Панафидина Т.Л. и др., 2022; Попкова Т.В. и др., 2022; Park E. et al., 2022; Méndez Eirín, E; et al., 2022].

В настоящее время не вызывает сомнений, что у больных РА с системными проявлениями не редко наблюдается непосредственное вовлечение в орбиту аутоиммунного ревматоидного процесса кардиоваскулярной системы (КВС), с развитием многочисленных субклинических и клинически манифестных некоронарогенных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в рамках «ревматоидной болезни сердца» [Насонов Е.Л. и др., 2020; Панафидина Т.Л. и др., 2022; Попкова Т.В. и др., 2022; Саидов Ё.У. и др., 2023; Khan, S. et al., 2021; Jagpal, A. et al., 2022].

Однако, несмотря на определенные достижения в многочисленных вопросах, связанных с проблемой коморбидности высокоактивных и тяжелых форм РА и КВН с развитием коронарогенных и некоронарогенных ССО, в данной проблеме существуют многочисленные нерешенные вопросы и сложности, что диктует необходимость дальнейшего целенаправленного исследования.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы

Несмотря на многолетнее изучение комплекса вопросов, связанных, с проблемой коморбидности РА и КВН, с одной стороны, большинство вопросов касающихся истинной распространённости и роли традиционных и «РА-обусловленных» факторов риска (ФР) развития ССО у пациентов с РА и их истинного вклада в формирование суммарного кардиоваскулярного риска (КВР), возможные причинно-патогенетические механизмы, спектр и распространённость субклинических и клинических манифестных КВН у пациентов данной категории, а с другой, - многочисленные вопросы, связанные с некоронарогенными КВН и, что не менее важно, открытость вопроса о влиянии стратегии Т2Т на состояние субклинических и клинических манифестных КВН как некоронарогенного, так и коронарогенного генезов, по-прежнему остаются малоизученными и требуют дальнейшего исследования.

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой

Научная работа связана с инициативной темой кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»: «Ревматические и неревматические поражения сердца и сосудов: эпидемиология, половая избирательность, коморбидность, диагностика и лечение» (Государственный регистрационный номер 0195ТД161). [2018-2023].

Общая характеристика работы

Цель исследования: поиск, идентификация, спектральный анализ и оценка распространенности субклинических и клинически манифестных КВН коронарогенного и некоронарогенного генезов у пациентов с активным развернутым РА в зависимости от наличия системных проявлений заболевания на фоне активной контролируемой противовоспалительной терапии.

Задачи исследования:

1. Изучить и выявить клинико-лабораторные, инструментальные и функциональные отличительные особенности больных РА с системными проявлениями, осуществить активный поиск, идентификацию, спектр и распространенность системных проявлений заболевания.

2. Исследовать патогенетические механизмы и провести сравнительную оценку распространенности кардиоваскулярных нарушений у пациентов с активной формой РА с анализом как субклинических, так и манифестных форм КВН коронарогенного и некоронарогенного происхождения в зависимости от наличия системных проявлений РА.

3. Оценить терапевтическую эффективность комбинированного применения метотрексата/методжекта с этанерцептом в рамках стратегии Treat-to-Target в отношении активности и тяжести системных проявлений РА, а также состояние кардиоваскулярной системы.

Объект исследования. Согласно протоколу настоящего исследования, нами были обследованы 102 больных с достоверным диагнозом (по критериям ACR, 1987 г.), активным развернутым РА в возрасте 48—69 лет. Все пациенты, которые были включены в настоящее исследование проходили первичное стационарное обследование и лечение на базе кардиоревматологического отделения Городского медицинского центра №2 им. академика К.Т. Таджиева (г. Душанбе) –клиническая база ГОУ «Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино, в период с 2021 г. по 2024 г.

Предмет исследования. Предметом исследования являлись идентификация, спектральный анализ и оценка распространенности субклинических и клинически манифестных коронарогенных и некоронарогенных КВН у больных развернутым РА в зависимости от наличия системных проявлений заболевания, а также анализ и комплексная оценка эффективности применения МТ/методжекта (МТЖ) в сочетании с этанерцептом (ЭТЦ) в интенсивном режиме в рамках стратегии T2T у пациентов с развернутым РА и эффективное влияние терапии на состояние КВС в целом.

Научная новизна исследования.

Впервые определено, что висцеральные проявления РА характеризуются не только вариабельной частотой встречаемости, но и существенными

различиями в этиопатогенетических механизмах развития и прогностической значимости. Согласно "Мальма-критериям", наибольшую прогностическую ценность в определении тяжести РА имеют такие висцеральные проявления, как ревматоидный васкулит (РВ), поражения серозных оболочек, воспаление миокарда, ревматоидное поражение почек и респираторной системы.

Выявлено, что у пациентов с активным РА, проявляющимся системными симптомами, широко распространены как субклинические, так и клинически выраженные КВН некоронарогенного происхождения. Эти нарушения классифицируются в контексте "ревматоидной болезни сердца".

Исследования выявили комплекс определяющих факторов, модифицирующих течение КВН у пациентов с РА. К значимым предикторам относятся снижение физической активности, обусловленное выраженной суставной симптоматикой, персистирующий хронический болевой синдром, развитие тревожно-депрессивных расстройств (ТДР), а также длительное использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в терапевтических схемах. Наличие этих факторов негативно модифицирует и зачастую маскирует типичные симптомы ишемической болезни сердца (ИБС) и ХСН, что серьезно затрудняет их своевременную диагностику.

Научные данные демонстрируют комплексное влияние специфических факторов риска, ассоциированных с РА, на традиционные предикторы ССО. Персистирующее хроническое воспаление иммунного характера в сочетании с РА-специфическими ФР приводит к формированию как субклинических, так и манифестных форм коронарогенных КВН. У пациентов с системными проявлениями РА эти патологические процессы вызывают структурно-функциональную перестройку каротидных артерий и левых отделов сердца (ЛОС).

Исследование пациентов с активным РА (n=59) показало, что 12-месячное применение комбинации МТ/МТЖ с ЭТЦ в рамках стратегии Т2Т привело к: а) значительному улучшению клинико-лабораторных показателей, купированию суставного синдрома и висцеральных проявлений, что позволило снизить или

отменить прием НПВП и глюкокортикоидов (ГК); б) достижению низкой активности заболевания (НАЗ) или ремиссии у 67,4% пациентов; в) положительному влиянию клинической ремиссии на субклинические и манифестные ССО коронарогенного и некоронарогенного генезов.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования.

Полученные в ходе выполнения результаты в совокупности демонстрируют следующее: а) наиболее характерные отличительные клинико-лабораторные и инструментальные особенности РА с системными проявлениями и высоко неблагоприятные значения параметров, отражающих «состояние здоровья по мнению пациента»; б) широкий спектр и высокую распространенность системных проявлений РА и чрезвычайную гетерогенность их причинно-патогенетических механизмов и прогностическую значимость; в) высокую распространенность субклинических и клинических манифестных некоронарогенных КВН в рамках «ревматоидной болезни сердца»; г) лидирующую роль «РА-ассоциированных» ФР развития ССО у больных активным развернутым РА в развитие многочисленных субклинических и клинически манифестных КВН коронарогенного генеза и структурно-функционального ремоделирования сонных артерий и ЛОС; д) выраженное влияние активной контролируемой противовоспалительной терапии в рамках стратегии T2T не только на параметры, отражающие активность и тяжесть РА, но и на состояние КВС, и являются факторами, которые определяют большое теоретическое и научно-практическое значение данной работы.

Положения, выносимые на защиту:

РА с системными проявлениями: наиболее характерные клинико-лабораторные и инструментальные отличительные особенности, высоко неблагоприятные значения параметров, отражающих «состояние пациентов по мнению пациента».

Широкий спектр и значительная распространённость висцеральных проявлений РА отличаются высокой гетерогенностью как в причинно-патогенетических механизмах, так и в прогностическом значении для оценки

тяжести заболевания. Эти проявления не только широко варьируются, но и играют ключевую роль в определении общего состояния здоровья пациентов. Кроме того, большое разнообразие и значительная распространённость причинно-патогенетических факторов некоронарогенных КВН в контексте "ревматоидной болезни сердца" у больных РА с висцеральными проявлениями подчёркивает необходимость индивидуализированного подхода к лечению и мониторингу этих пациентов.

Доминирующая роль «РА-ассоциированных» ФР развития ССО и хронического иммуновоспалительного процесса у больных РА с висцеральными проявлениями, с одной стороны в негативной модификации типичных клинических симптомов ИБС и ХСН и традиционных ФР ССО и формирование суммарного кардиоваскулярного риска (КВР), а с другой, - в развитие широкого спектра как субклинических так и клинически манифестных коронарогенных КВН и структурно-функционального ремоделирования сонных артерий и левых отделов сердца (ЛОС).

Использование МТ/МТЖ и ЭТЦ в рамках стратегии Т2Т с целью активного контролируемого противовоспалительного лечения РА позволяет эффективно влиять не только на клинические и лабораторные показатели активности заболевания, способствуя достижению состояния НАЗ/ремиссии у большинства пациентов, но также оказывает положительное воздействие на функциональное состояние КВС в целом.

Степень достоверности результатов.

Правильно и обоснованно выбранное научное направление, четкое соответствие цели исследования и идентифицированные для нее задачи с учетом критической оценки данных, представленных в литературе последних лет, многоплановый характер обследования пациентов с активным развернутым РА с применением современных клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики, а также полученные результаты, свидетельствующие о высокой эффективности стратегии Т2Т в таргетной терапии РА с системными

проявлениями являются факторами, которые подтверждают достоверность полученных автором научно-практических результатов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности (с обзором и областью исследований). Диссертационная работа выполнена в соответствии с паспортом ВАК при Президенте РТ по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни и соответствует подпунктам 3.4. (Этиология, патогенез, факторы риска, генетика заболеваний внутренних органов); 3.7. (расстройство функций внутренних органов как у больного, так и у здорового взрослого человека); 3.8. (Клинические проявления внутренних органов).

Личный вклад соискателя ученой степени в исследования. Автор совместно с научным руководителем целенаправленно определил спектр и весь объем предстоящих исследований, которые в итоге лежали в основе определения основной идеи диссертации и её всестороннего и тщательного планирования, возможности и пути решения поставленных задач, а также подходы к выбору современных и многочисленных клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики. Диссертант являлась постоянным участником в ходе выполнения комплексного лабораторного и инструментального обследования пациентов с РА (n=102), которые были включены в настоящее исследование и самостоятельно провела тщательный анализ, оценку и интерпретацию полученных результатов до начала и в динамике на фоне активной контролируемой противовоспалительной терапии, основанной на принципах стратегии T2T.

Апробация и реализация результатов диссертации

Результаты исследований доложены и обсуждены на 69 - 71 годичных научно-практических конференциях ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (Душанбе, 2021 - 2024 гг.), XIV - XX научно-практических конференциях молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (Душанбе, 2021-2024 гг.) и V Евразийском Конгрессе ревматологов (Москва, 2020 г.), VII съезде ревматологов России (Москва, 2021 г.), II Всероссийском Конгрессе с международным участием «Аутоиммунитет и аутоиммунное воспаление в

ревматологии» (Москва, 2022), заседания межкафедральной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (14.09.2024г., №9)

Публикации по теме диссертации. Основные положения и выводы диссертационного исследования изложены в 16 печатных работах, в том числе 3 статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Президенте РТ (для публикаций основных результатов диссертационных работ), в которых всесторонне отражены основные положения диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 217 страницах, состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, главы с изложением материала и методов исследования, двух глав собственных результатов исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, рекомендаций по практическому использованию результатов исследования и списка используемой литературы. Указатель литературы содержит 290 источников, из них 155 на русском языке и 135 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 33 таблицами и 24 рисунками.

Содержание работы

Материал и методы исследования

В настоящее исследование были включено 102 пациента (89 женщин и 13 мужчин) с достоверным развернутым РА, (по критериям АКР, 1987 г.) в возрасте от 18 до 69 лет (средний возраст $56,5 \pm 3,8$), которые обследовались проспективно на базе кардиоревматологического отделения ГМЦ №2 им. академика К.Т. Таджиева г. Душанбе.

Согласно протоколу настоящего исследования, все обследованные пациенты с РА (n=102) с учетом наличия и отсутствия системных проявлений РА были распределены на две группы: I группа (n=43) – пациенты без системных проявлений; II группа (n=59) – пациенты с системными проявлениями заболевания.

В процессе обследования пациентов с развернутым РА (n=102) и оценки эффективности проводимой активной терапии (в рамках стратегии T2T) применялись:

а) общепринятые в практической ревматологии методы исследования и международные инструменты (клинический анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови с определением СРБ, серомукоида, показателей коагуляционного гемостаза и липидного спектра крови, креатинина, билирубина, трансаминаз, индексов активности РА - DAS28, SDAI и ПВА, критериев АКР 20/50/70%).

б) специальные методы исследования: ЭКГ, ХМТ ЭКГ, ЭхоЭКГ, дуплексное сканирование сонных артерий, иммунологические исследования - содержание провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6), показателей гуморального (IgA, IgM, IgG) и клеточного иммунитета (CD4+, CD8+).

Контрольную группу составили 40 здоровых людей (28 женщин и 12 мужчин), не имевших патологии внутренних органов, средний возраст - 48 лет (34-66 лет).

Таблица 1. - Анализ и оценка частоты встречаемости системных проявлений РА в зависимости от степени активности заболевания.

Степень активности	Форма заболевания, абс (%)			Общее число больных (n=102)	
	без системных проявлений (n=43)	с системными проявлениями (n=59)	p	n	%
II	23 (53,5%)	13 (22,0%)	<0,01	36	35,3
III	20 (46,5%)	46 (78,0%)	<0,01	66	64,7

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2).

Спектральный анализ и оценка частоты встречаемости системных (висцеральных) проявлений РА и КВН некоронарогенного генеза у больных РА с системными проявлениями.

Научно-практические результаты, полученные нами в ходе спектрального анализа, оценки распространенности системных проявлений РА и их прогностической значимости в оценке тяжести заболевания и представленные в таблице 1.- и в рисунке 1.-, во всех аспектах согласуются с данными других исследователей [Мазуров В.И. и др., 2021; Маджонova М,М. и др., 2023; Katrina A.J. et al., 2021; E.A. Figus et al., 2022] и в совокупности демонстрируют следующее:

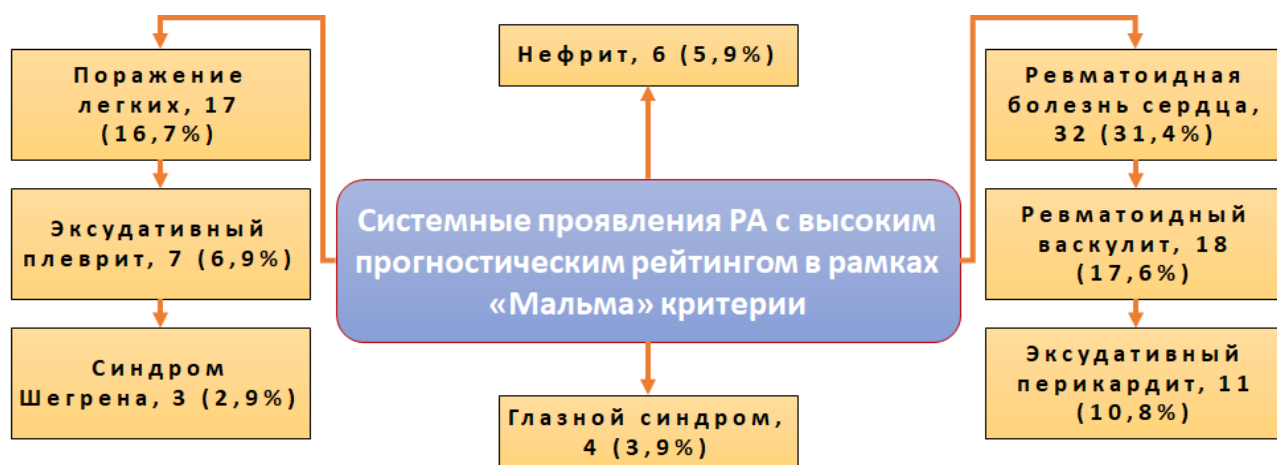


Рисунок 1.- Спектр и частота встречаемости висцеральных проявлений РА с высоким прогностическим рейтингом в рамках «Мальма критериев».

а) висцеральные проявления РА имеют самые тесные ассоциативные взаимосвязи с активностью заболевания, обличаются высокой распространённостью, а также разнообразностью как в механизмах их возникновения, так и в прогностических аспектах; б) среди висцеральных проявлений РА особую прогностическую значимость в оценке тяжести заболевания имеют такие состояния, как васкулит, серозиты, миокардит, ревматоидный нефрит и поражения органов дыхания, рассматриваемые в контексте «Мальма-критериев».

В последние годы в терминологии научной ревматологии постепенно появилось такое понятие как «ревматоидная болезнь сердца», которая объединяет в себе весь спектр идентифицированных некоронарогенных ССО у пациентов с высокоактивными формами РА [Муравьев Ю.В. и др., 2018; Хасанзода С.М., 2024; Smolen J.S. et al. 2020; Patel K.H. et al., 2021].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты нашего активного и глубокого изучения так называемых некоронарогенных клинико-ЭКГ-х и ЭхоКГ-х КВН у больных РА с системными проявлениями совпадают с находками других ученых [Фейсханова Р.З. и др., 2022; Ребров А.П. и др., 2022; Park E. et al., 2022; Smolen J.S. et al. 2023] и показывают, что эти симптомы обладают широким спектром и высокой частотой встречаемости, как в субклинических, так и в клинически выраженных формах (таблица 2.).

В процессе углубленного клинического обследования пациентов с системными проявлениями РА, наши наблюдения, совпадающие с результатами других исследователей [Гордеев А.В. и др., 2023; Mendez E. et al., 2021; Farnat H. et al., 2022], позволили классифицировать выявленные субъективные симптомы на две основные категории. К первой относятся классические проявления, характерные для коронарогенной патологии (ИБС, ХСН), ко второй - неспецифические симптомы, которые могут служить лишь косвенными признаками наличия коронарогенных ССО.

Таблица 2. - Спектр и частота встречаемости некоронарогенных КВН у больных РА с системными проявлениями (n=59)

Показатель	Степень активности РА			
	II	III	p	Всего
ЖЭ, n (%)	2 (3,4%)	4 (6,8%)	>0,05*	6 (10,2%)
ПЭ, n (%)	4 (6,8%)	7 (11,9%)	>0,05*	11 (18,6%)
БПН пучка Гиса, n (%)	2 (3,4%)	5 (8,5%)	>0,05*	7 (11,9%)
БЛП пучка Гиса, n (%)	1 (1,7%)	4 (6,8%)	>0,05*	5 (8,5%)

Продолжение таблицы 2.

ЭП, n (%)	1 (1,7%)	12 (20,3%)	<0,05*	13 (22,0%)
Миокардит, n (%)	4 (6,8%)	8 (13,6%)	>0,05*	12 (20,3%)
Симптомы РВ, n (%)	7 (11,9%)	11 (18,6%)	>0,05	18 (30,5%)
НМК, n (%)	1 (1,7%)	4 (16,1%)	>0,05*	5 (8,5%)
НАК, n (%)	0 (0,0%)	2	-	2 (3,4%)

Примечание: ЖЭ и ПЭ – желудочковые и предсердные экстрасистолы, БЛН и БПН – блокады левой и правой ножки. НМК-недостаточность митрального клапана, НАК-недостаточность аортального клапана, р – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йетса, *по точному критерию Фишера).

Комплексный анализ факторов риска развития коронарогенных КВН у пациентов с системными проявлениями РА, включающий оценку их распространенности и спектральные характеристики, показал результаты, коррелирующие с данными других исследователей [Хазова Е.В. и др., 2022; Хасанзода С.М., 2024; Baghdadi L,R. et al., 2020; Meyer P.W. et al., 2023]. Среди традиционных ФР развития ССО доминируют АГ и дислипидемия, с частотой встречаемости 45,1% и 42,1% соответственно. При этом специфические "РА-ассоциированные" ФР развития ССО характеризуются не только высокой частотой встречаемости, но и значительной вариабельностью спектральных характеристик, что контрастирует с относительно ограниченным спектром традиционных ФР. (рисунок 2).

Анализ ФР, ассоциированных с РА, выявил ключевые предикторы развития ССО коронарного генеза. Современная литература регулярно подтверждает значимость следующих факторов: серопозитивность РА, хроническое течение заболевания свыше 10 лет в сочетании с высокой активностью, системные проявления с неблагоприятным прогнозом согласно "Мальма-критериям", а также хронический бесконтрольный прием НПВП и ГК [Герасимова Е.В. и др., 2021; Драпкина О.М. и др., 2022; Turresson T. et al., 2018; Cioffi G. et al., 2022].



Рисунок 2.- Спектр и частота встречаемости, так называемых «РА-ассоциированных» ФР развития коронарогенных КВН у больных РА с висцеральными симптомами.

Сравнительный анализ стратификации КВР у пациентов с системными проявлениями РА по шкалам SCORE и SCORE/EULAR (2010 г.) выявил значимую реструктуризацию суммарного КВР. Применение модифицированной шкалы SCORE/EULAR привело к существенному увеличению доли пациентов с высоким КВР с 42,3% до 63,5%, что означает реклассификацию риска у 21,2% обследованных больных (рисунок 3). Подобные результаты также были отмечены в исследованиях других ученых [Анкудинов А.С. и др., 2021; Ребров А.П. и др., 2022; Roubille C. et al., 2020; Davis J.M. et al., 2022].

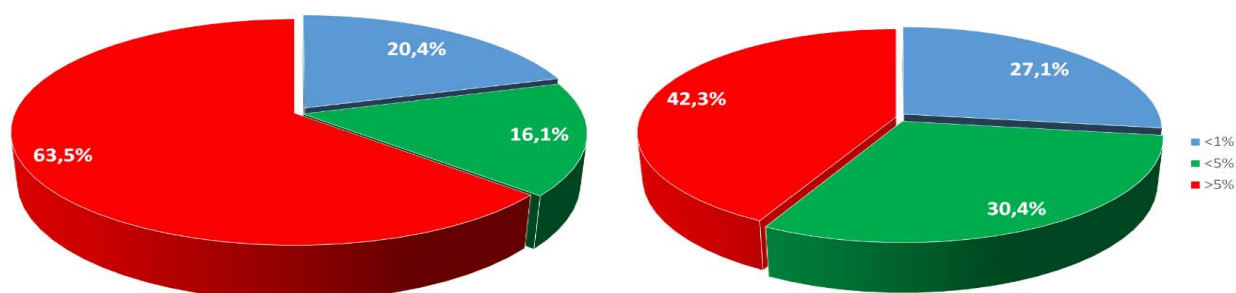


Рисунок 3.- Сравнительная оценка суммарного КВР у больных РА с системными проявлениями с помощью шкалы SCORE и SCORE/EULAR, 2010 г.

Подведение итогов дуплексного сканирования сонных артерий и оценки их структурно-функционального состояния, включая измерение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) с диапазоном увеличения от 0,9 мм до 1,2 мм и оценкой значений индекса жёсткости β общей сонной артерии (ОСА), для пациентов I и II групп привело к следующим результатам (таблица 3.): а) у 52% пациентов I группы (РА без висцеральных проявлений) не было выявлено увеличения толщины КИМ сонных артерий; б) параллельное присутствие атеросклеротических бляшек (АТБ) и увеличение толщины КИМ имело место у 19,0% (n=19) обследованных лиц; в) наличие статистически достоверного увеличения индекса жёсткости β ОСА ($p < 0,05-0,01$); в) самые высокие значения показателей, характеризующих степень увеличения толщины КИМ и индекса жёсткости β ОСА наблюдались у пациентов II группы, о чем свидетельствуют положительные корреляционные взаимосвязи : 1) между АЦЦП, СРБ и величиной индекса жёсткости β ОСА (соответственно: $r=0,4$; $r=0,6$; $p < 0,05-0,01$); 2) между ИЛ-6, ревматоидным фактором - РФ и значением толщины КИМ (соответственно: $r=0,4$; $r=0,6$; $p < 0,05-0,01$). Представленные результаты в целом находят свое подтверждение в результатах многочисленных исследований, представленных в литературе последних лет [Князева Л.А. и др., 2018; Евенко А.Ю. и др., 2022; Саидов Ё.У. и др., 2023; Arida A. et al., 2021; Castagne B. et al., 2022].

Многочисленные данные, представленные в литературы последних лет однозначно свидетельствуют о том, что наличие субклинических симптомов КВН у пациентов с активными формами РА, особенно на фоне коморбидности РА и КВН приобретают наиболее значимые рейтинги в оценке тяжести, прогноза, исходов и профилактики ССО у пациентов с РА [Хасанзода С.М. и др., 2022; Горбунова Ю.И. и др., 2023; Makavos G. et al., 2020]. Учитывая

значимость субклинических ЭхоКГ-признаков для прогнозирования и диагностики, на третьем этапе нашего исследования было проведено подробное эхокардиографическое изучение структурно-функционального состояния ЛОС у пациентов I и II групп (РА без и с системными проявлениями) (таблица 3).

Таблица 3.- Сравнительный анализ и оценка значений показателя индекса жесткости и толщины КИМ у пациентов I и II группы (РА без и с системными проявлениями)

Показатель	I группа (n=43)	II группа (n=59)	Контроль (n=40)	p
Диаметр ОСА, мм	6,3±0,4	7,1±0,5 p ₁ <0,001	5,8±0,06 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001	<0,001
Толщина КИМ, мм	0,84±0,07	0,96±0,08 p ₁ <0,001	0,68±0,03 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Индекс жёсткости β, усл. ед	3,9±0,06	6,6±0,08 p ₁ <0,001	3,5±0,3 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001	<0,001

Примечание: ОСА – общая сонная артерия. p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса), p₁ - при сравнении с 1 группой, p₂ - при сравнении со 2 группой (post-hoc test Mann-Whitney).

Итоговые результаты нашего исследования, полученные через активный поиск, идентификацию, спектральный анализ и оценку распространенности субклинических ЭхоКГ-признаков, указывающих на ремоделирование ЛОС у пациентов I и II групп и представленные в таблице 4, находят подтверждение в многочисленных аналогичных данных, опубликованных в научной литературе [Ребров А.П. и др., 2022; Фейсханова Л.И. и др., 2022; Dal Piaz E.K. et al., 2019; Park E. et al., 2022].

Таблица 4.- Идентифицированные субклинические ЭхоКГ-е симптомы и частота их встречаемости у больных I и II групп (РА без и с системными проявлениями)

Показатель	I (n=43)	II (n=59)	p
АП, n (%)	7 (16,3%)	26 (44,1%)	<0,01
Фиброз структуры АК, n (%)	4 (9,3%)	12 (20,3%)	>0,05*
Фиброз структуры МК, n (%)	5 (11,6%)	14 (23,7%)	>0,05*
ГНКПС, n (%)	9 (20,9%)	24 (40,7%)	<0,05
ГЗКПС, n (%)	2 (4,7%)	5 (8,5%)?	>0,05*
ГЛЖ, n (%)	10 (23,3%)	48 (81,4%)	<0,001
ППЖ, n (%)	2 (4,7%)	8 (13,6%)	>0,05*
ДДЛЖ, n (%)	8 (18,6%)	30 (50,8%)	<0,01
Расширение и уплотнение аорты, n (%)	6 (14,0%)	49 (83,1%)	<0,01

Примечание: АК-аортальный клапан; МК-митральный клапан; ГНКПС и ГЗКПС-гемодинамический незначимые и значимые клапанные пороки сердца. ГЛЖ-гипертрофия левого желудочка, ППЖ-гипертрофия правого желудочка, p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 с поправкой Йетса, *по точному критерию Фишера).

Анализ полученных результатов выявил две ключевые особенности. Во-первых, у пациентов с высокоактивным РА обнаружен широкий спектр патологических изменений, характеризующихся гетерогенностью как в этиопатогенетическом, так и в прогностическом аспектах. Во-вторых, эхокардиографическое исследование выявило комплекс наиболее распространенных структурно-функциональных изменений ЛОС при сочетании РА и КВН, преимущественно у пациентов II группы: гипертрофию левого и правого желудочков, диастолическую дисфункцию левого желудочка, фиброзные изменения аортального и митрального клапанов, дилатацию и уплотнение аорты, а также гемодинамически незначимые клапанные пороки (таблица 4).

Анализ и оценка эффективного влияния комбинированного применения МТ/МТЖ в сочетании с ЭТЦ в интенсивном режиме – в рамках стратегии T2T как на параметры активности ревматоидного воспаления, так и на состояние КВС в целом у больных РА с системными проявлениями

В соответствии с методикой данного исследования, все пациенты (n=59) с системными проявлениями ревматоидного артрита прошли интенсивное противовоспалительное лечение, руководствуясь стратегией T2T. Комплексная противовоспалительная терапия обследованных пациентов включала три основных компонента: симптоматические препараты (НПВП, ГК), базисные противовоспалительные препараты (МТ в пероральной и парентеральной формах - МТЖ), а также ЭТЦ (Altebrel), назначаемый при отсутствии НАЗ/ремиссии через три месяца от начала лечения.

Эффективность противовоспалительной терапии в рамках стратегии T2T оценивалась согласно методологии, применяемой современными исследователями [Гриднева Г.И. и др., 2019; Маджонова М.М., 2023; Nagy G. et al., 2020; Smolen J.S. et al., 2023]. Использовался комплекс диагностических инструментов: стандартные клиничко-лабораторные показатели активности РА, международные индексы активности заболевания (DAS28, SDAI, ПБА), а также критерии клинической ремиссии ACR/EULAR 2011 года (таблица 5).

При оценке эффективности комплексной противовоспалительной терапии у пациентов с высокоактивными формами РА, получающих МТ/МТЖ и ЭТЦ в рамках стратегии T2T, ключевыми критериями достижения "первичных точек" через 3 месяца от начала лечения служили улучшение на 20% по критериям ACR и достижение низкой активности заболевания по шкале DAS28. Для "вторичных точек", критериями верификации стали 70-процентное улучшение по ACR и наступление клинической ремиссии (согласно показателям, DAS28 и критерии ACR/EULAR, 2011 г) на этапе окончания данного исследования, спустя 1 год после начала проведения активного противовоспалительного лечения.

Анализ первой контрольной точки через 3 месяца от начала активной терапии показал статистически значимое улучшение ($p<0,05-01$) всех исследуемых показателей активности РА у пациентов с системными проявлениями, что согласуется с данными других исследователей [Каратеев Д.Е. и др., 2018; Махмудов Х.Р. и др., 2021; Авдеева А.С. и др., 2022; Насонов Е.Л. и др., 2023]. Оценивались следующие параметры: УС, ВАШ, ЧВС, ЧБС, СОЭ, серомукоид и СРБ.

Последующее включение ЭТЦ в схему лечения у 64,2% пациентов привело к дальнейшему устойчивому снижению показателей активности РА, и через 1 год терапии все параметры демонстрировали высокодостоверные различия ($p<0,001$) по сравнению с исходными значениями. Сходные результаты были получены в исследованиях [Бекмуродзода С.Б., 2019; Авдеева А.С. и др., 2022; Solomon D.H. et al., 2021].

Таблица 5. – Исходное состояние и динамика клинико-лабораторных параметров активности РА на фоне активной контролируемой противовоспалительной терапии у больных РА с системными проявлениями (n=59), Me [1Q;3Q]

Показатель	Исходное значение	Спустя 3 мес	Спустя 6 месяцев	Спустя 1 год	P
ВАШ, мм	90,0 [65,0;90,0]	70,0 [50,0;85,0]	40,0 [25,0;50,0]	30,0 [15,0;40,0]	<0,001
УС, мин	90,0 [60,0;180,0]	60,0 45,0;120,0]	45,0 [30,0;90,0]	30,0 [15,0;60,0]	<0,001
ЧПС	18,0 [12,0; 20,0]	14,0 [10,0;16,0]	10,0 [4,0; 6,0]	1,0 [1,0; 2,0]	<0,001
ЧБС	22,0 [14,0;30,0]	16,0[12,0; 18,0]	12,0 [6,0 16,0]	8,0 [4,0; 12,0]	<0,001
СОЭ, мм/час	48,4 [35,0; 58,2]	36,5 274,0;44,6]	28,4 [18,8;34,5]	20,6 [16,0;28,8]	<0,001

Продолжение таблицы 5.

СРБ, мг/л	30,0 [15,0; 45,5]	20,5 [15,0;35,5]	15,0 [10,5;25,0]	8,5 [4,5; 12,5]	<0,001
Серомукоид, ед	0,50 [0,38;0,60]	0,38 [0,29;0,44]	0,30 [0,18;0,39]	0,20 [0,16;0,26]	<0,001

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между всеми контрольными точками (датами обследования); ANOVA Фридмана.

Оценка эффективности контролируемой противовоспалительной терапии у пациентов с системными проявлениями РА, основанная на критериях ACR 20/50/70%, продемонстрировала динамическое улучшение показателей (рисунок 4). К третьему месяцу терапии все пациенты исследуемой группы (n=59) достигли 20% улучшения, при этом у 20,3% и 13,1% больных отмечалось улучшение на уровне 50% и 70% соответственно.

К завершению 12-месячного периода наблюдения отмечена отчетливая положительная динамика в клиническом состоянии участников исследования. Финальная оценка продемонстрировала, что практически половина пациентов (49,0%) достигла 50-процентного улучшения, в то время как существенная часть группы (42,3%) показала еще более выраженный терапевтический ответ, достигнув 70-процентного улучшения клинических показателей (рисунок 4). Эти данные полностью соответствуют результатам современных исследований [Авдеева А.С. и др., 2022; Маджонova М.М. и др., 2023; Solomon D.H. et al., 2021].

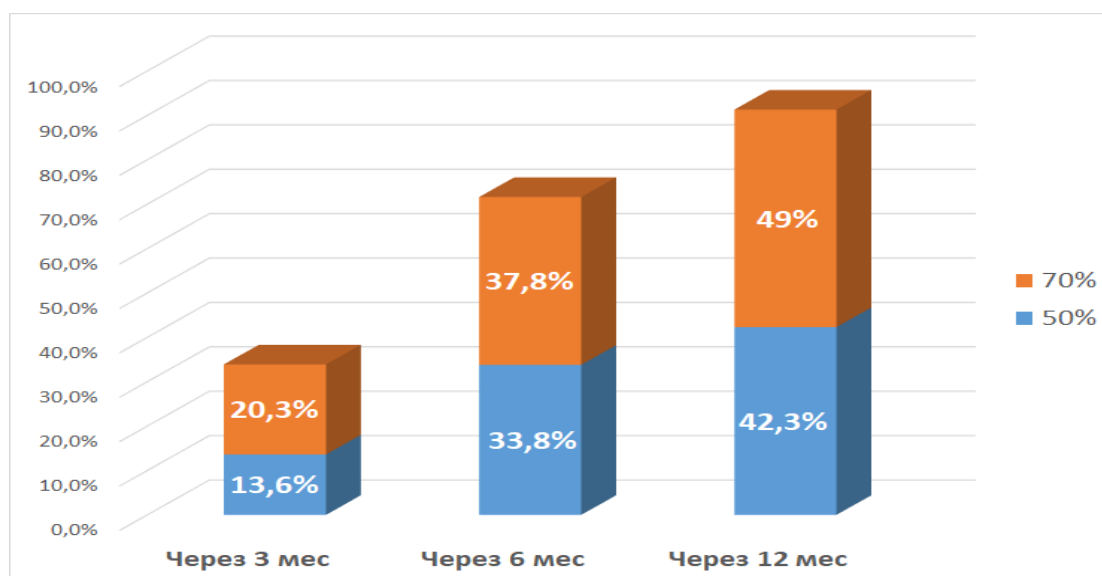


Рисунок 4. - Характер ответа на активную противовоспалительную терапии по ACR 50/70% в динамике у больных РА с системными проявлениями (n=59).

В современной практической ревматологии именно достижение состояния клинической ремиссии у пациентов с высокоактивными формами РА с многочисленными висцеральными проявлениями, которая является конечной целью стратегии T2T, считается ведущим аргументом в оценке эффективности лечения [Авдеева А.С. и др., 2021; Каратеев А.Е. и др., 2022; Мартынова А.В. и др., 2022; Henaux S. et al., 2018; Eugen F. et al., 2023].

Результаты двенадцатимесячного наблюдения за группой пациентов с системными проявлениями РА (n=59), получавших активную противовоспалительную терапию, коррелируют с данными современных исследований [Каратеев Д.Е. и др., 2018; Маджоновна М.М., 2024; Eugen F. et al., 2023]. Монотерапия МТ и МТЖ в сочетании с симптоматическими препаратами привела к достижению клинической ремиссии по критериям ACR/EULAR 2011 года у 8,5% пациентов. Последующее включение ЭТЦ в схему лечения у 52,4% больных способствовало прогрессивному увеличению частоты достижения клинической ремиссии, которая к концу исследования составила 38,8% (рисунок 5).

В литературе встречаются отдельные публикации, в которых авторы сообщают, с одной стороны, о наличии у МТ и отдельных препаратов из группы ГИБП (в том числе ЭТЦ) специфической ангио – и кардиопротективной активности, а с другой, - о положительном влиянии достижения конечной цели стратегии Т2Т – состояния клинической ремиссии на состояние КВС в целом [Махмудов Х.Р., 2017; Насонов Е.Л., 2018; Князева Л.А. и др., 2018; Елисеев М.С. и др., 2022; Castange B. et al., 2020].

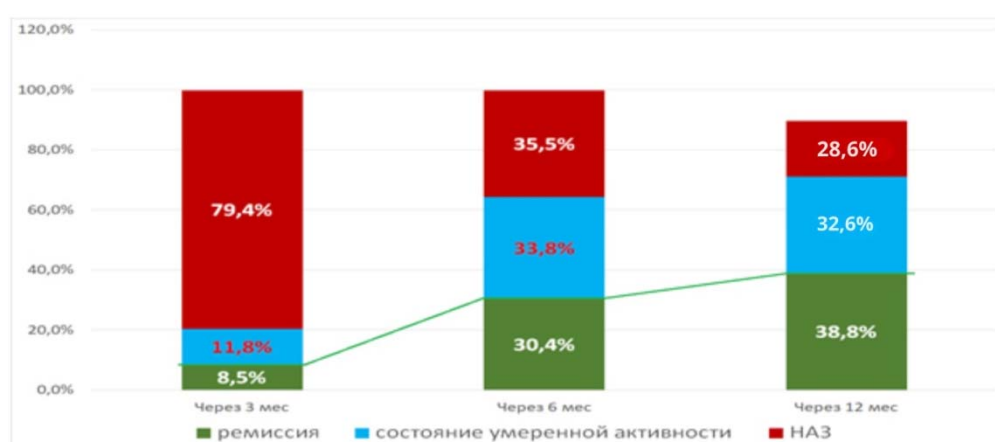


Рисунок 5. - Число (%) верификации состояния клинической ремиссии по критериям ACR/EULAR, 2011 г. у больных РА с системными проявлениями (n=59) на фоне активной контролируемой терапии в динамике (через 3, 6 и 12 месяцев)

С учетом вышеизложенного на заключительном этапе нашего исследования была поставлена цель оценить воздействие активной контролируемой терапии с использованием МТ/МТЖ и ЭТЦ в интенсивном режиме, основанном на ключевых принципах стратегии Т2Т на состояние КВС в целом после достижения состояния НАЗ/ремиссии у больных РА с системными проявлениями, у которых исходно в широком спектре были идентифицированы субклинические и клинически манифестные ССО, как некоронарогенного, так и коронарного генезов (таблица 6).

Наши итоговые результаты, подтверждающие и дополняющие выводы других исследователей [Махмудов Х.Р., 2017; Насонов Е.Л., 2018; Князева Л.А. и др., 2018; Елисеев М.С. и др., 2022; Castange B. et al., 2020], демонстрируют двойной терапевтический эффект достижения целевых показателей стратегии Т2Т (особенно стойкой НАЗ/ремиссии). С одной стороны, наблюдается значительная положительная модификация течения и исходов активного РА с системными проявлениями. С другой стороны, происходит купирование комплекса клинических проявлений: хронического болевого синдрома, висцеральных нарушений, связанных с активностью заболевания, астении, инсомнии и ТДР. Дополнительным преимуществом является возможность минимизации или полной отмены НПВП и ГК.

Представленные положительные сдвиги в клиническом сценарии РА на фоне активной контролируемой противовоспалительной терапии, безусловно оказывает весьма благоприятное влияние и на функциональное состояние КВС в целом.

В целом основными моментами в положительной влиянии достижения состояния НАЗ/ремиссии на состояние субклинических и клинически манифестных ССО коронарогенного генеза у больных РА с системными проявлениями в настоящем исследовании являлись: а) были ликвидированы предсердные экстрасистолы, эпизоды SV тахикардии и транзиторные АВ-блокады I-II степени; б) серьезным образом сократилась частота встречаемости желудочковых экстрасистол, эпизодов БИМ; в) такие субклинические симптомы АС и структурно-функционального ремоделирования ЛОС, как толщина КИМ, диаметр ОСА, индекс жёсткости β , большинство морфо-функциональных параметров ЛОС приобрели положительную тенденцию, однако эти положительные сдвиги не показали статистическую значимость различия от исходных показателей ($p > 0,05$); г) у больных, достигших состояния непрерывной глубокой или стойкой ремиссии с трехмесячного срока наблюдения (всего 16 человек), было зафиксировано статистически значимое ($p < 0,05$) сокращение толщины МЖП и ЗСЛЖ в диастолической фазе.

Таблица 6. - Динамика субклинических и клинических манифестных коронарогенных ССО у больных РА с системными проявлениями (n=59) на фоне активной контролируемой противовоспалительной терапии

ЭКГ – признак	Исходно (n=59)	Через 12 месяцев (n=59)	p
Диаметр ОСА, мм, n (%)	7,1±0,5	6,5±0,4	<0,01
Толщина КИМ, мм, n (%)	0,96±0,08	0,89±0,07	<0,05
Индекс жёсткости β , усл. ед, n (%)	6,6±0,8	6,2±0,8	<0,05
Желудочковые экстрасистолы, n (%)	31 (52,5)	8 (13,5)	<0,001*
Предсердные экстрасистолы, n (%)	33 (55,8)	2 (3,4)	<0,001*
АВ-блокады I-II степени, n (%)	3 (5,1)	1 (1,7)	>0,05*
БИМ (по данным ХМТ ЭКГ), n (%)	38 (64,3)	16 (27,1)	<0,001*
ОТ МЖП, (д), см, n (%)	1,77±0,06	1,37±0,04	<0,001
ОТ ЗСЛЖ (д), см, n (%)	1,84±0,08	1,24±0,04	<0,001
ИСЛЖ	0,88±0,08	0,66±0,06	<0,001
Е/А, у.е.	0,9±0,03	1,1±0,04	<0,05
ВИР (IVRT), м/с	97,6±18,8	89,4±16,4	>0,05

Примечание: БИМ-безболевая ишемия миокарда, ОТ МЖП- относительная толщина межжелудочковой перегородки, ОТ ЗСЛЖ-относительная толщина задней стенки левого желудочка, ИСЛЖ- индекс сферичности левого желудочка, ВИР-время изоволюмического расслабления ЛЖ – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию Вилкоксона, *по критерию Макнемара).

Кроме того, отмечалось некоторое повышение показателей соотношения скоростей митрального кровотока Е/А ($p>0.05$) и уменьшение объема индекса регургитации, что указывает на улучшение диастолической функции левого желудочка. Аналогичные результаты отмечались и в исследованиях других авторов [Попкова Т.В. и др., 2019; Castangne B. et al., 2019; Jagpal A. et al., 2019; Makavos G. et al., 2020; Ferreira K.J. et al., 2021].

ВЫВОДЫ

1. Серопозитивность, течение с постоянной высокой активностью с непрерывным темпом прогрессирования эрозивно-деструктивного суставного синдрома, потребности в постоянном приеме НПВП и отчасти в ГК, рефрактерность к терапевтическим мероприятиям в традиционном стиле, высоко неблагоприятные значения параметров «состояния здоровья по мнению пациента», отдаленные исходы заболевания и высокая распространенность кардиоваскулярных и метаболических нарушений являются наиболее отличительными особенностями больных активным развернутым РА с системными проявлениями [1-А, 4-А, 11-А, 15-А].
2. Выявлено, что висцеральные проявления РА обладают широким разнообразием и встречаются с высокой частотой. Эти проявления демонстрируют значительную гетерогенность, как в механизмах их возникновения, так и в их влиянии на прогноз заболевания. Высокая активность и длительность РА, а также поздняя диагностика и неадекватность проводимой терапии являются ведущими причинно-патогенетическими факторами в развитие системных проявлений заболевания. Среди висцеральных проявлений РА наибольшей прогностической значимостью в оценке тяжести РА обладают: а) ревматоидный васкулит, серозиты, миокардит, ревматоидный нефрит и поражения органов дыхания (в рамках «Мальма-критериев»); б) как субклинические, так и клинически манифестные КВН некоронарогенного генеза в рамках «ревматоидной болезни сердца» [1-А, 4-А, 11-А, 13-А, 15-А].
3. У пациентов с активной формой РА выявлен широкий спектр субклинических и клинически манифестных симптомов коронарогенного происхождения, характеризующихся высокой частотой встречаемости и существенной вариабельностью этиопатогенетических механизмов и прогностической значимости. Доминирующими субклиническими проявлениями коронарогенных ССО при РА являются структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы: утолщение комплекса интима-медиа и повышение индекса жесткости сонных артерий,

формирование АТБ, развитие диастолической и систолической дисфункции ЛЖ, сферическая деформация ЛОС, а также гемодинамически незначимые клапанные пороки сердца [3-А, 8-А, 9-А, 10-А, 12-А, 16-А].

4. Исследование пациентов с системными проявлениями РА выявило двойственную роль "РА-ассоциированных" факторов риска в развитии коронарогенных ССО. Эти факторы оказывают негативное влияние на классические факторы риска ССО (включая АГ, показатели липидного профиля и коагуляционного гемостаза), усиливая их атерогенный потенциал. Кроме того, сочетание этих факторов с хроническим иммуновоспалительным процессом и висцеральными проявлениями РА высокого прогностического риска (согласно "Мальма-критериям") играет ключевую роль в патогенезе множественных коронарогенных ССО. Данные изменения указывают на системный характер структурно-функционального ремоделирования сердечно-сосудистой системы у этой категории больных [3-А, 8-А, 9-А, 10-А, 12-А, 13-А, 16-А].

5. Интенсивная двенадцатимесячная терапия с использованием современных базисных препаратов (МТ/МТЖ) в комбинации с ЭТЦ в рамках стратегии T2T у пациентов с системными проявлениями РА продемонстрировала двойной терапевтический эффект. У большинства пациентов (78,4%) была достигнута основная цель лечения - состояние НАЗ и стойкой ("Sustained") ремиссии. Параллельно с этим наблюдалось многостороннее положительное влияние на субклинические и клинически манифестные ССО как коронарогенного, так и некоронарогенного происхождения [2-А, 6-А, 7-А, 8-А].

6. Выявлено, что длительное применение у пациентов с активными и тяжелыми формами РА МТЖ и ЭТЦ на фоне удовлетворительной переносимости/доступности, демонстрирует, с одной стороны, ярко выраженную не только иммуносупрессивную и/или иммуномодулирующую, но и собственную противовоспалительную и анальгетическую активность, а с другой стороны, - и, что не менее важно, своеобразную ангио – и кардиопротективную эффективность, что еще больше укрепляет позицию этих препаратов в

таргетной терапии высокоактивных форм РА в рамках стратегии T2T [2-А, 6-А, 7-А, 8-А].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ

1. Особенности клинической картины у пациентов с активной формой РА и системными проявлениями, характеризующиеся редкостью типичных симптомов коронарогенных ССО при высокой распространенности как коронарогенных, так и некоронарогенных осложнений, требуют комплексного диагностического подхода. Он включает тщательный анализ анамнестических данных и активный поиск как типичных, так и атипичных симптомов коронарогенных КВН. Параллельно необходимо широкое использование инструментальных методов обследования: велоэргометрии, ХМТ ЭКГ, ЭхоКГ и ультразвукового исследования сонных артерий.
2. У больных с высокоактивными формами РА с многочисленными системными проявлениями стратификация уровня суммарного кардиоваскулярного риска с помощью шкалы SCORE/EULAR, 2010 г., которая учитывает вклад как традиционных, так и «РА-ассоциированных» факторов риска развития коронарогенных ССО в формирование суммарного кардиоваскулярного риска, является наиболее оправданным подходом в решение данной проблемы.
3. Внедрение стратегии T2T в клиническую практику требует обязательного использования современных международных инструментов оценки. Ключевое значение для мониторинга эффективности контролируемой противовоспалительной терапии имеет применение валидированных индексов и критериев: ПБА, DAS28, SDAI, ACR/EULAR 2011г., а также критериев ACR 20/50/70%.
4. Комбинация МТ/МТЖ и ЭТЦ зарекомендовала себя как оптимальный выбор для проведения активной контролируемой противовоспалительной терапии у пациентов с тяжелыми и высокоактивными формами РА. Это обусловлено

двумя ключевыми характеристиками: высокой эффективностью в достижении клинической ремиссии в рамках стратегии T2T и благоприятным соотношением профиля безопасности и доступности препаратов.

5. Достижение состояния стойкой-непрерывной ремиссии у больных РА с системными проявлениями приобретает исключительную значимость в профилактике как коронарогенных, так и некоронарогенных ССО у пациентов данной категории.

Список опубликованных работ по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах:

1-А. Талабова М.М. Артрита ревматоидӣ бо зухуроти системавӣ ва осебҳои системаи кардиоваскулярӣ: вазъи муосири проблема / Ё.У. Саидов // Авҷи Зухал. – 2022. - №4. – С. 129-139.

2-А. Талабова М.М. Таҳлили комплексӣ ва арзёбии самаранокии истифодаи якҷояи метотрексат дар шаклҳои гуногуни доругӣ ва этанерсепт дар речаи интенсивӣ, ки ба принципҳои стратегияи "Treat to target" дар беморони гирифтори шакли фаъоли барвақтии артрита ревматоидӣ асос ёфтааст / Х.Р. Махмудзода, М.М. Маджонов, О.Д. Охонова, Ё.У. Саидов // Авҷи Зухал. – 2023. - №3. – С. 173-182.

3-А. Талабова М.М. Спектр распространенности традиционных и «болезнь-РА –обусловленных» факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ревматоидным артритом без и с системными проявлениями / С.Н. Боев, Х.Р. Махмудзода, Г.Н. Каримова // Симурғ. – 2024. - №22 (2). – С. 113-119.

Статьи и тезисы в сборниках конференций

4-А. Талабова М.М. Спектральный анализ распространенности системных проявлений ревматоидного артрита / М.М. Маджонов, С.Н. Боев // Материалы XVII научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ

«ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием. – Душанбе. – 2022. – С. 148.

5-А. Талабова М.М. Сравнительная оценка состояния коагуляционного гомеостаза у больных ревматоидным артритом в зависимости от наличия системных проявлений заболевания и кардиоваскулярной патологии / О.Д. Охонова, З. Маликова // Материалы XVII научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием. – Душанбе. – 2022. – С. 148-149.

6-А. Талабова М.М. Комплексная оценка эффективности применения метотрексата и этанерцепта у пациентов с активным ревматоидным артритом в интенсивном режиме, основанной на принципах стратегии T2T / М.М. Маджонova, Ё.У. Саидов, Х.Р. Махмудов, О.Д. Охонова // Научно-практическая ревматология (приложение). Москва. – 2022. - №60 (5). – С. 22.

7-А. Талабова М.М. Комплексная оценка эффективности применения метотрексата и энбрела (энтерацепта) у пациентов с активным ревматоидным артритом в интенсивном режиме, основанной на принципах стратегии Treat to Target (T2T) / М.М. Маджонova, О.Д. Охонова // Материалы XVII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием «Актуальные вопросы современных научных исследований». Душанбе. – 2022. – С. 91-92.

8-А. Талабова М.М. Современные подходы к более реалистической оценке суммарного риска развития серьезных кардиоваскулярных событий у пациентов с активным развернутым ревматоидным артритом / С.Н. Боев, О.Д. Охонова // Материалы научно – практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (71-ой годичной), «Инновации в медицине: от науки к практике», с международным участием. – Душанбе. – 2023. – С. 432-434.

9-А. Талабова М.М. Комплексный анализ и оценка состояния трансмитрального диастолического потока у пациентов с активным развернутым ревматоидным артритом в зависимости от наличия артериальной гипертензии / С.Н. Боев, Х.Р. Махмудзода // Материалы научно – практической конференции ГОУ «ТГМУ

им. Абуали ибни Сино» (71-ой годичной), «Инновации в медицине: от науки к практике», с международным участием. – Душанбе. – 2023. – С. 434-435.

10-А. Талабова М.М. Поиск, идентификация и оценка распространенности субклинических симптомов кардиоваскулярных нарушений у больных ревматоидным артритом с системными проявлениями в сочетании с артериальной гипертензией / С.Н. Боев, О.Д. Охонова // Материалы научно – практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (71-ой годичной), «Инновации в медицине: от науки к практике», с международным участием. – Душанбе. – 2023. – С. 478-480.

11-А. Талабова М.М. Результаты активного поиска и спектрального анализа висцеральных проявлений ревматоидного артрита / М.М. Маджоноа // Материалы XVIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием «Наука и инновации в медицине». – Душанбе. 2023. – С. 76.

12-А. Талабова М.М. Наиболее отличительные особенности структурно-функционального ремоделирования сонных и коронарных артерий у больных ревматоидным артритом в зависимости от наличия висцеральных проявлений заболевания / С.Н. Боев // Материалы XVIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием «Наука и инновации в медицине». – Душанбе. 2023. – С. 132.

13-А. Талабова М.М. Поиск, идентификация, спектральный анализ и оценки распространенности кардиоваскулярных нарушений некоронарогенного генеза у больных активным развернутым ревматоидным артритом с системными проявлениями / С.Н. Боев, Х.Р. Махмудзола // Материалы XIX научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Молодежь и медицинские инновации: создание будущего сегодня» с международным участием. Душанбе. – 2024. – С. 424.

14-А. Талабова М.М. Наиболее характерные отличительные особенности структурно-функционального ремоделирования сонных артерий с системными

проявлениями / С.Н. Боев, О.Д. Охонова // Материалы XIX научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Молодежь и медицинские инновации: создание будущего сегодня» с международным участием. Душанбе. – 2024. – С. 456.

15-А. Талабова М.М. Поиск, идентификация, спектральный анализ и сравнительная оценка распространенности субклинических симптомов структурно-функционального ремоделирования кардиоваскулярной системы у пациентов с развернутым ревматоидным артритом в зависимости от наличия висцеральных проявлений заболевания / С.Н. Боев, Х.Р. Махмудзола // Материалы XIX научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Молодежь и медицинские инновации: создание будущего сегодня» с международным участием. Душанбе. – 2024. – С. 434.

16-А. Талабова М.М. Спектральный анализ и оценка распространенности типичных и атипичных симптомов ишемической болезни сердца у больных активным развернутым ревматоидным артритом с системными проявлениями / С.Н. Боев, Х.Р. Махмудзола // Материалы XIX научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Молодежь и медицинские инновации: создание будущего сегодня» с международным участием. Душанбе. – 2024. – С. 471.

Перечень сокращений и условных обозначений

АЦЦП	антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
БИМ	безболевая ишемия миокарда
БПВП	базисные противовоспалительные препараты
ВАШ	визуальная аналоговая шкала
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ГИБП	генно-инженерные биологические препараты
ДДЛЖ	диастолическая дисфункция левого желудочка
КВН	кардиоваскулярные нарушения
КВР	кардиоваскулярный риск

ЛЖ	левый желудочек
ЛОС	левые отделы сердца
МТ	Метотрексат
МТЖ	Методжент
НАЗ	низкая активность заболевания
ПВА	показатель воспалительной активности
РА	ревматоидный артрит
РФ	ревматоидный фактор
ССО	сердечно-сосудистые осложнения
ТМДП	трансмитральный диастолический поток
CDAI	clinical disease activity index - комбинированный индекс активности РА
DAS28	disease activity score - индекс активности РА
T2T	Treat to target - лечение до достижения цели

**МДТ «ДОНИШГОҲИ ДАВЛАТИИ ТИББИИ ТОҶИКИСТОН
БА НОМИ АБУАЛӢ ИБНИ СИНО**

ВДБ 616.72-002.77; 618.12-008; 615.275.3

ТАЛАБОВА МАДИНА МАҲМАДАЛИЕВНА

**ПАҲНШАВИИ СИМПТОМҲОИ СУБКЛИНИЕӢ ВА
КЛИНИКИИ БЕМОРИҲОИ КАРДИОВАСКУЛЯРӢ ДАР
БЕМОРОНИ ГИРИФТОРИ АРТРИТИ РЕВМАТОИДӢ БЕ ВА
БО ЗУҲУРОТИ СИСТЕМАВӢ ДАР ЗАМИНАИ ТАБОБАТИ
ФАӢОЛИ НАЗОРАТШАВАНДА**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т И

диссертатсия барои дарёфти унвони илмии
нозади илмҳои тиб аз рӯйи ихисоси:
14.01.04 –Бемориҳои дарунӣ

Душанбе - 2025

Таҳқиқот дар кафедраи таълими асосҳои бемориҳои дарунии МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино» иҷро карда шудааст.

Роҳбари илмӣ: Саидов Ёр Умарович – доктори илмҳои тиб, профессори кафедраи таълими асосҳои бемориҳои дарунии МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино».

Муқарризони расмӣ: Попкова Татьяна Валентиновна - доктори илмҳои тиб, муdiri озмоишгоҳи лупуси (бодхурай) эриматозии систематикӣ, ФГБНУ «Пажӯҳишгоҳи илмӣ-таҳқиқотии ревматологияи ба номи В.А. Насонова» ш. Москва, ФР.

Рофиева Ҳалима Шарифовна - номзади илмҳои тиб, муdiri кафедраи бемориҳои даруна, МТҒ «Донишкадаи тиббӣ-иҷтимоии Тоҷикистон»

Муассисаи тақриздиханда: МДТ «Донишкадаи таҳсилоти баъдидипломии кормандони соҳаи тандурустии Ҷумҳурии Тоҷикистон»

Ҳимояи диссертатсия «_____» _____ соли 2025 соати _____ дар ҷаласаи шурои диссертатсионии 6D.KOA-008 МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино» баргузор мегардад. Нишонӣ: 734003, ш. Душанбе, кӯчаи Сино, 29-31, www.tajmedun.tj +992918724088 139, www.tajmedun.tj +992918724088

Бо диссертатсия дар китобхонаи МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино» шинос шудан мумкин аст.

Автореферат «_____» _____ соли 2022 ирсол гардид.

**Котиби илмӣ
шурои диссертатсионӣ
номзади илмҳои тиб**

Ҷамолова Р.Ҷ.

Муқаддима

Мубрамии мавзуи диссертатсия. Таҳқиқи артрити ревматоидӣ (АР) дар 20 соли сипаришуда боиси ларки муҳимми фаҳмиши ин беморӣ гашт, ки ин имконият дод бисёр масоили баҳсноки ин соҳа ҳаллу ҷавоб карда шаванд. Васеъ шудани таҳқиқоти механизмҳои патогении беморӣ боиси барвақт муайян кардаи АР шуданд, ин имконият дод, ки барномаҳои омӯзишӣ барои беморон ва баланд бардоштани салоҳияти таъйин кардани табобат беҳтар карда шавад. Ҳамзамон бо ин дар фармакотерапия пешрафт ба вуҷуд омад: ворид намудани препаратҳои инноватсиониву синтетикии базавии зиддиинфлюэнца (аз қабилҳои шаклҳои парентералии препаратҳо, шаклҳои метотрексат (МТ) ва лефлуномид), инчунин коркарди препаратҳои биологӣ генно-инженерӣ (ПБГИ), ки доираи воситаҳои табобати таргетиро хеле ғанӣ гардониданд РА. [Чичасова Н.В., 2023; Насонов Е.Л. ва диг., 2020-2023; Саидов Ё.У. ва диг., 2023; Smolen J.S. et al., 2020; McInnes I.B. et al., 2022; De Moel E.C. et al., 2022].

Дастовардҳои бузург дар оптимизатсияи табобати АР ин татбиқи концепсияи байналмилалӣ “Табобат то расидан ба ҳадаф” (T2T) мебошад. Ин равиш, ки дар заминаи тартиб додан ва ба таври системавӣ татбиқ намудани вазифаҳои мушаххаси табобатӣ асос ёфтааст, имконият дод, ки тактикаи муҳофизати беморон такмил дода ва натиҷаҳои нисбатан хубтари табобат ба даст оварда шавад. Тавсияҳои байналмилалӣ дар асоси ин стратегия таҳияшуда дар рушди табобати таргетӣ (ҳадафманди) АР саҳми бузург гузоштаанд [Рыбакова В.В. ва диг., 2022; Каратеев А.Е. ва диг., 2022; Насонов Е.Л. ва диг., 2018-2023; Маджонова М.М., 2024; Smolen J.S. et al., 2018; Stoffer M.A. et al., 2022].

Ба интизории беҳтаршавии пешгӯйии ҳаёти беморони мубтало ба АР бо ышарофати табобати ҳадафманд, ки дар заминаи принципҳо ва тавсияҳои фармакотерапияи муоси — стратегияи T2T бунёд шудаанд, проблемаи кам шудани давомнокии ҳаёти ин беморон актуалӣ боқӣ мемонад ва нигаронии зиёдро дар миёни ревматологҳо ба вуҷуд меоварад.

Шакли фаъоли АР бо баланд шудани дараҷаи хатари фати бармаҳал алоқаманд аст, ки асосан аз оризаҳои кардиоваскулярии генезаш коронарӣ вобаста аст. Таҳқиқотҳои муосир дар соҳаи ревматология муайян карданд, ки дар ин категорияи беморон суръатбахшии протсесси атеросклероздар шарёнҳои коронарӣ, инчунин басомади баланди пайдо шудани фишорбаландии шарёнӣ ба мушоҳида мерасад. Омезиш ёфтани ин ҳолатҳои патологӣ эҳтимолияти пайдо шудани оризаҳои чиддӣ, ба монанди инфаркти миокард, ихтилоли шадидаи гардиши хуни майнаи сар, ғавти ногаҳонии коронарӣ ва норасоии музмини дил (НМД) –ро зиёд мекунад. Махсусан ин ҳангоми мавҷуд будани зухуроти виссералии беморӣ хеле актуалӣ аст, ки рейтингҳои баланди пешгӯӣ кардан мувофиқи «Малмакритерияҳо» арзёбӣ мешавад [Насонов Е.Л. ва диг., 2020; Панафидина Т.Л. ва диг., 2022; Попкова Т.В. ва диг., 2023; Park E. et al., 2022; Méndez Eirín, E; et al., 2022].

Айни замон шубҳаангез нест, ки дар беморони гирифтори АР бо зухуроти системавӣ аксар вақт ба доираи протсесси ревматоиди аутоиммунӣ бевосита ҷалб шудани системаи кардиоваскулярӣ, бо пайдо шудани оризаҳои сершумори субклиникӣ ва клиникӣ манифестии ғайрикоронарогении дилу рағҳо дар доираи «бемории ревматоидии дил» ба мушоҳида мерасад [Насонов Е.Л. ва диг., 2020; Панафидина Т.Л. ва диг., 2022; Попкова Т.В. ва диг., 2023; Саидов Ё.У. ва диг., 2024; Khan, S. et al., 2021; Jagpal A. et al., 2022].

Аммо, ба дастовардҳои мушаххас доир ба масъалаҳои зиёди ба проблемаҳои коморбидии шаклҳои фаъолнокиашон баланд ва вазнини АР ва ихтилолҳои кардиоваскулярӣ бо пайдо шудани оризаҳои дилу рағҳои (ОДР) коронарогенӣ ва ғайрикоронарогенӣ алоқаманд масоили зиёди ҳалнашуда мавҷуданд, ки зарурати минбаъд анҷом додани пажӯҳишҳои мақсаднокро талаб мекунанд.

Робитаи таҳқиқот бо барномаҳо (лоиҳаҳо), мавзуи илмӣ.

Мавзуи таҳқиқоти илмӣ бо мавзуи ташаббусии кафедраи таълими асосҳои бемориҳои дарунии МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон»

тон ба номи Абуалӣ ибни Сино» «Осебҳои ревматикӣ ва ғайри ревматики дилу рағҳо: эпидемиология, интиҳоби ҷинсӣ, коморбидӣ, ташхис ва табобат» (Рақами қайди давлатӣ 0195ТД161 2018-2023) алоқаманд аст.

ТАВСИФИ УМУМИИ ТАҲҚИҚОТ

Мақсади таҳқиқот ҷустуҷӯ, идентификатсия, таҳлили спектралӣ ва баҳо додан ба паҳншавии вазъи ихтилолҳои кардиоваскулярии (ИКВ) субклиникӣ ва клиникии манифестии ҳам генези ғайрикоронарӣ дар беморони дорои АР-и фаъол ва пешрафта вобаста аз мавҷуд будани аломатҳои системавии беморӣ дар заминаи табобати фаъолу назоратшавандаи зиддиинтиҳобӣ мебошад.

Вазифаҳои таҳқиқот:

1. Омӯхтан ва муайян кардани хусусиятҳои фарқкунандаи клиникӣ-лабораторӣ, инструменталӣ ва функционалии беморони гирифтори АР бо зухуроти системавӣ, амалӣ сохтани ҷустуҷӯи фаъол, идентификатсия, спектр ва паҳншавии зухуроти системавии беморӣ.

2. Таҳқиқи механизмҳои патогенетикӣ ва арзёбии муқоисавии паҳншавии ихтилолҳои кардиоваскулярӣ дар беморони дорои шаклҳои фаъоли АР бо таҳлили ҳам шаклҳои субклиникӣ ва ҳам шаклҳои манифестии (намоёни) норасоии кардиоваскулярии пайдоишашон коронарогенӣ ва ғайрикоронарогенӣ вобаста аз мавҷуд будани зухуроти системавии АР.

3. Баҳо додан ба самаранокии табобатии истифодаи омехтаи метотрексат/методжект (МТЖ) бо этанерсцепт (ЭТС) дар доираи стратегияи Treat-to-Target нисбат ба фаъолнокӣ ва вазнинии зухуроти системавии АР, инчунин вазъи система кардиоваскулярӣ (СКВ).

Объекти таҳқиқот. Мувофиқи протоколи таҳқиқоти мазкур, мо 102 бемори дорои ташхиси бозътимоди (тибқи критерияи АСР, с.1987) АР-и фаъолу пешрафтаи синну солашон 18-69-соларо таҳқиқ намудем. Ҳамаи бемороне, ки ба ин таҳқиқот дохил карда шуда буданд, таҳқиқот ва муолиҷаи аввалияи статсионариро дар пойгоҳи шӯъбаи

кардиоревматологии Маркази тиббии шаҳрии (МТШ) № 2 ба номи академик К.Т. Тоҷиев (ш. Душанбе) - пойгоҳи клиникии МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино» дар давраи солҳои 2021 -2024 гузаштаанд.

Мавзуи таҳқиқот. Мавзуи таҳқиқот идентификатсия, таҳлили спектралӣ ва арзёбии паҳншавии ИКР-и субклиникӣ ва клиникии намоёни коронарогенӣ ва ғайрикоронарогенӣ дар беморони дорои шаклҳои пешрафтаи АР вобаста аз мавҷудияти зухуроти системавии бемориҳо, инчунин таҳлил ва арзёбии комплекси самаранокии истифодаи МТ/МТЖ дар ҳамбастагӣ бо ЭТС дар режими интенсивӣ дар доираи стратегияи Т2Т дар беморони дорои АР-и пешрафта ва таъсири самараноки табобат ба ҳолати СКВ дар маҷмӯъ мебошад.

Навгони илмӣ таҳқиқот.

Бори нахуст мушахас карда шуд, ки зухуроти виссералии АР на танҳо дорои хусусиятҳои басомади тағйирёбандаи пайдоиш, балки бо фарқиятҳои муҳим дар механизмҳои этиопатогенетикии инкишоф ва аҳамияти пешгӯйикунанда низ тавсиф мешаванд. Мувофиқи "Малмакритерияҳо", аҳамияти бештари пешгӯйикуниро дар муайян кардани вазнинии АР чунин зухуроти виссералӣ, ба монанди васкулити ревматоидӣ, осебҳои пардаи мухотӣ (серозӣ), илтиҳоби миокард, осебҳои ревматоидии гурдаҳо ва системаи респираторӣ доранд.

Муайян карда шуд, ки дар беморони дорои АР ғаёл, ки бо симптомҳои системавӣ зоҳир мешаванд, ҳам ИКВ-и ғайрикоронарогении субклиникӣ ва ҳам клиникии возеҳ ба таври васеъ паҳн шудаанд. Ин ихтилолҳо таҳти номи "бемории ревматоидии дил" тасниф шудаанд.

Таҳқиқот комплекси омилҳои муайянкунандаи ислоҳкунандаи ҷараёни НКВ дар беморони дорои РА мушаххас кард. Ба предикторҳои муҳими ғаёлнокии ҷисмонӣ, ки бо симптоматикаи возеҳи буғумҳо, симптоми дарди мизини давомдор, пайдо шудани ихтилолҳои изтиробӣ ва депрессивӣ (ИИД), ҳамчунин истифодаи дарозмуддати препаратҳои нестероидии зиддиилтиҳобӣ дар схемаҳои табобатӣ иртибот доранд. Мавҷуд будани ин

омилҳо ба таври манфӣ модификатсия мешаванд ва аксаран дар зери симптомҳои типии бемории ишемии дил (БИД ва НМД пинҳон мешаванд, ки ба таври ҷиддӣ таъхиси саривактии онҳоро душвор месозад.

Маълумоти илмӣ таъсири комплекси омилҳои махсуси хатари бо АР алоқамандро ба предикторҳои анъанавии ОДР нишон медиҳанд. Илтиҳоби музмини давомдори иммунӣ дар якҷоягӣ бо АР-омилҳои хатари махсус ба ташаккули шаклҳои ҳам субклиникӣ ва ҳам намоёни НКВ коронарогенӣ оварда мерасонанд. Дар беморони дорои зухуроти системавии АР ин равандҳои патологӣ бозсозии сохторӣ-функционалии шарёнҳои каротидӣ ва қисмҳои чапи дилро (ҚЧД) ба вуҷуд меоранд.

Таҳқиқи беморони дорои АР-и фаъол ($n=59$) нишон дод, ки истеъмоли 12-моҳаи комбинатсияи МТ/МТЖ с ЭТС дар доираи стратегияи Т2Т ба ин оварда расонид: а) ба хеле беҳтар шудани нишондиҳандаҳои клиникӣ-лабораторӣ, бартараф кардани синдроми буғумҳо ва зухуроти виссералӣ, ин имконият дод, ки истеъмоли препаратҳои нестероидии зиддиилтиҳобӣ (ПНЗИ) ва глюкокортикостероидҳо (ГК) кам карда ва ё тамоман қатъ карда шавад; б) ба даст овардани фаъолнокии пасти беморӣ ва ё ремиссия дар 67,4% -и беморон; в) таъсири мусбати ремиссияи клиникӣ ба ОДР субклиникӣ ва манифестии (намоён) генезашон коронарогенӣ ва ғайрикоронарогенӣ.

Аҳамияти назариявӣ ва илмӣ-амалии таҳқиқот

Натиҷаҳои дар чараёни таҳқиқот ба даст овардашуда дар маҷмӯи онҳоро нишон медиҳанд: а) хусусиятҳои нисбатан махсуси фарқкунандаи клиникӣ-лабораторӣ ва инструменталии АР бо зухуроти системавӣ, ки «ҳолати саломатиро ба андешаи бемор» инъикос мекунанд; б) спектри васеъ ва паҳншавии зиёди зухуроти системавии АР ва ноҳамгунии шадиди механизмҳои сабабӣ – патогенетикии онҳо ва аҳамияти пешгӯйикунанда; в) паҳншавии зиёди НКВ субклиникӣ ва клиникии манифестии ғайрикоронарогенӣ дар доираи «бемориҳои ревматоидии дил»; г) нақши пешсафии омилҳои хатари (ОХ) «АР-вобаста»-и пайдошавии ОДР дар беморони дорои АР фаъоли пешрафта дар пайдо шудани НКВ-и субклиникӣ ва

клиникии манифестии коронарогенӣ сершумор ва бозсозии сохторӣ функционалиии шарёнҳои хоб ва ҚЧД; д) таъсири назарраси табобати фаъолу назоратшавандаи зидди илтиҳобӣ ва вазнинии АР, аммо ба вазъияти СКВ низ ва омиле мебошад, ки аҳамитяи бузурги назариявӣ ва амалиии таҳқиқоти мазкурро муайян мекунад.

Нуқтаҳои ба ҳимоя пешниҳодшаванда:

АР бо зухуроти системавӣ: хусусиятҳои нисбатан бештар хоси клиникӣ-лабораторӣ ва инструменталӣ, параметрҳои нохубе, ки «ҳолати бемор ба андешаи бемор» -ро инъикос мекунад.

Доираи васеъ ва паҳншавии зиёди зухуроти виссералии АР бо ноҳамгунии (гетерогении) баланд ба монанди дар механизмҳои сабабӣ-патогенӣ барои баҳо додан ба вазнинии беморӣ фарқ мекунад. Ин зухурот на танҳо ба таври васеъ фарқ мекунад, балки дар муайян кардани ҳолати умумии саломатии беморон низ нақши калидӣ доранд. Ғайр аз ин, гуногунрангии зиёд ва паҳншавии густурдаи омилҳои сабабӣ-патогении ИКВ дар контексти «бемории ревматоидии дил» дар беморони дорои АР бо больных РА бо зухуроти виссералӣ зарурати муносибати инфиродӣ ба табобат ва мониторинги ин беморонро тақозо мекунад.

Нақши асосии омилҳои «АР-вобаста» хатари инкишофи ОДР ва раванди музмини иммуниву илтиҳобӣ дар беморони мубтало ба АР бо зухуроти виссералӣ аз як тараф, бо модификатсияи манфии симптомҳои маъмулии клиникии БИД ва НМД ва омилҳои хатари ОДР ва ташаккули ХКВ умумӣ, аз тарафи дигар дар рушди доираи васеи ҳам ИКВ субкlinikӣ, ҳам клиникии манифестии коронарогенӣ ва азнавсозии сохторӣ-функционалиии шарёнҳои хоб ва ҚЧД ба мушоҳида мерасад.

Истифода кардани МТ/МТЖ ва ЭТС дар доираи стратегияи Т2Т бо мақсади табобати фаъоли назоратшавандаи зидди илтиҳобии АР имконият медиҳад, ки на танҳо ба нишондиҳандаҳои клиникиву лаборатории беморӣ таъсир расонида шавад ва барои ба даст овардани фаъолнокии пасти беморӣ (ФПА)/ремиссии дар бештари беморон мусоидат мекунад, балки ба ҳолати яунксионалии СКВ дар маҷмӯъ низ таъсир мерасонад.

Дарачаи эътимоднокии натиҷаҳои диссертатсия.

Дуруст ва асоснок интиҳоб кардани самтҳои илмӣ, мувофиқати мушаххаси мақсади таҳқиқот ва вазифаҳои барои он идентификатсияшуда бо назардошти арзёбии интиқодии маълумотҳо, ки дар сарчашмаҳои илмӣ солҳои охир зикр шудаанд, хусусиятҳои бисёр паҳлуӣ таҳқиқоти беморони дорои АР бо истифода аз усулҳои клиникӣ-лабораторӣ ва, инчунин натиҷаҳои ба даст овардашуда аз самаранокии баланди стратегияи T2T дар табобати АР-и мақсаднок бо зухуроти системавӣ омилҳое мебошанд, ки эътимоднокии натиҷаҳои илмӣ-амалии ба даст овардаи муаллифи диссертатсияро тасдиқ мекунанд.

Мутобиқати диссертатсия бо шиносномаи ихтисоси илмӣ (бо шарҳ ва соҳаи таҳқиқот). Таҳқиқоти диссертатсия мувофиқи шиносномаи КОА назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон аз рӯйи ихтисоси 14.01.04 – Бемориҳои дарунӣ, зербандҳои зерин 3.4. Этиология ва патогенез, омилҳои хатар, генетикаи бемориҳои узвҳои дарунӣ; 3.7. Ихтилолҳои функцияҳои узвҳои дарунӣ ҳам дар беморон ва ҳам дар шахсони солим; 3.8. Аломатҳои клиникии бемориҳои узвҳои дарунӣ мувофиқат мекунад:

Саҳми шахсии доктарабони унвони илмӣ дар таҳқиқот. Муаллиф дар якҷоягӣ бо роҳбари илмӣ ба таври мақсаднок спектр ва тамоми ҳаҷми таҳқиқоти дар пеш истодаро муайян кардааст, ки дар ниҳояти кор асоси муайян кардани ғояи асосии диссертатсия ва банақшагирии ҳамаҷониба ва муфассал, имкониятҳо ва роҳҳои ҳалли вазифаҳои дар пеш гузошташуда, инчунин равишҳои интиҳоб намудани усулҳои сершумори клиникӣ-лабораторӣ ва инструменталии таҳқиқотро ташкил додаанд. Диссертант иштирокчиҳои доимии раванди иҷрои таҳқиқоти комплекси лабораторӣ ва инструменталии беморони ба таҳқиқоти мазкур дохил кардашудаи дорои АР (n=102) буда, таҳлили мукамал, арзёбӣ ва шарҳи натиҷаҳои ҳосилшударо то саршавӣ ва дар динамика дар заминаи табобати фаъоли назоратшаванди зиддиинтиҳоби дар заминаи принципҳои стратегияи T2T асосёфта мустақилона анҷом додаст.

Тасвиб ва амалисозии натиҷаҳои диссертатсия. Натиҷаҳои таҳқиқот дар конференсияҳои илмӣ-амалии 69 ва 71-уми МДТ “Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино” (Душанбе, солҳои 2021-2024), конференсияи илмӣ-амалии XIV- XX -уми олимони ҷавон ва донишҷӯёни МДТ “Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино” (Душанбе, солҳои 2021-2024), Конгресси V-уми Арусиёғия ревматологҳо «Аутоиммунитет ва илтиҳоби аутоиммунӣ дар ревматология» (Москва, 2022), ҷаласаи байникафедравии Комиссияи проблемавии фанҳои терапевтии МДТ “Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино” гузориш, баррасӣ ва муҳокима шудаанд.

Интишорот аз рӯйи мавзӯи диссертатсия. Нуқтаҳои асосӣ ва хулосаҳои таҳқиқоти диссертатсионӣ дар 16 пажӯҳиши илмӣ инъикос ёфтаанд, ки аз ҷумлаи онҳо 3 мақолаи илмӣ дар маҷаллаҳои тақризшавандаи КОА назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон (барои нашри қорҳои диссертатсионӣ) нашр шудааст, ки дар онҳо нуқтаҳои асосии диссертатсия инъикос ёфтаанд.

Сохтор ва ҳаҷми диссертатсия. Диссертатсия дар ҳаҷми 217 саҳифа таълиф шуда, аз муқаддима, тавсифи умумии таҳқиқот, шарҳи адабиёт, бобҳои мавод ва усулҳои тавсифи таҳқиқот, мавод ва тасвири усулҳои таҳқиқот, 2 боби натиҷаҳои таҳқиқоти ҳуди диссертант, баррасии натиҷаҳои ба даст овардашуда, хулоса, тавсияҳои амалӣбарои истифодаи амалии натиҷаҳои таҳқиқот ва феҳристи адабиёти истифодашуда иборат мебошад. Феҳристи адабиёт 290 сарчашмаро дар бар гирифтааст, аз онҳо 155 сарчашма бо забони русӣ ва 135 сарчашма бо дигар забонҳои хориҷӣ мебошанд. Дар рисола 33 ҷадвал ва 17 расм оварда шудааст.

МУҲТАВОИ ТАҲҚИҚОТ

Мавод ва усулҳои таҳқиқот. Дар таҳқиқоти мазкур 102 бемор (89 зан ва 13 мард) бо ташҳиси эътимодноки АР, (тибқи критерияҳо АКР, с.1987) синну соли 18 69-сола (синну соли миёна $56,5 \pm 3,8$) ҷалб карда шудаанд, ки

ба таври проспективӣ дар пойгоҳи шуъбаи ревматологии БШК №2 ба номи академик К.Т.Тоҷиеви ш. Душанбе таҳқиқ шудаанд.

Мувофиқи протоколи таҳқиқоти мазкур ҳама беморони таҳқиқшудаи дорои РА (n=102) бо назардошти будан ё набудани зухуроти системавӣ АР ба ду гурӯҳ ҷудо карда шуд: гурӯҳи I (n=43) – беморони бе зухуроти системавӣ; гурӯҳи II (n=59) беморони дорои зухуроти системавии беморӣ.

Дар протсессии таҳқиқоти беморони дорои РА-и пешрафта (n=102) ва арзёбии самаранокии табобати фаъоли гузаронидашуда (дар доираи стратегияи T2T) инҳо истифода шуданд:

а) усулҳои умумиистеъмол дар ревматологияи амалӣ ва инструментҳои байналмилалӣ (таҳлили клиники хун ва пешоб, таҳлили биохимиявии хун бо муайян кардани СРБ, серомукоид, нишондиҳандаҳои гемостази коагулятсионӣ ва спектри липидҳои хун, креатинин, билирубин, трансаминаз, шохисҳои RA-DAS28, SDAI ва НФИ (нишондиҳандаи фаъолнокии илтиҳобӣ), критерияҳои АКР 20/50/70%).

б) усулҳои махсуси таҳқиқот: ЭКГ, ХМТ ЭКГ, ЭхоКГ, сканири дуплексии шарёни хоб, таҳқиқоти иммунологӣ – муҳтавои ситокинҳои илтиҳобӣ (ФНО- α , ИЛ-6), нишондиҳандаҳои гуморалӣ (IgA, IgM, IgG) и иммунитетии ҳуҷайравӣ (CD4+, CD8+).

Гурӯҳи назоратиро 40 нафари солим (28 зан ва 12 мард) ташкил дод, бемориҳои узвҳои дарунӣ надоштанд, синну солшон - 48 сола (34-66 -сола) буд.

НАТИҶАҲОИ ТАҲҚИҚОТ

Таҳлили спектралӣ ва баррасии басомади дучоршавии зухуроти системавии (виссералии) АР ва ИКВ –и генезашон ғайрикоронарогенӣ дар беморони гирифтори АР бо зухуроти системавӣ.

Натиҷаҳои илмӣ-амалӣ, ки мо дар рафти таҳлили спектралӣ ба даст овардем, арзёбии паҳншавии зухуроти системавии АР ва аҳамияти пешгӯйикунандагии он дар арзёбии вазнинии беморӣ ва маълумотҳои дар ҷадвали 1 ва расми 1 овардашуда, аз ҳама ҷанбаҳо бо маълумоти

муаллифони дигар мувофиқат мекунанд [Мазуров В.И. ва диг., 2021; Маджонова М,М. диг., 2023; ,Katrina A.J. et al., 2021; E.A. Figus et al., 2022] ва дар маҷмуъ инҳоро нишон медиҳанд: а) зухуроти виссералии АР бо фаъолнокии беморӣ робитаи наздики ассосиативӣ доранд, барояшон паҳншавии васеъ ва инчунин гуногунии ҳам механизм ва ҳам пайдошавӣ ва ҳа ҳам дар ҷанбаи пешгӯйикунӣ хос аст; б) дар байни зухуроти виссералии АР аҳамияти махсуси пешгӯйикуниро дар вазнинии беморӣ чунин ҳолатҳо, ба монанди васкулит, серозитҳо, миокардит, нефрити ревматоидӣ ва осеби узвҳои нафақаси доро мебошанд, ки дар контексти «Малма-критерияҳо» баррасӣ мешаванд.

Дар солҳои охир дар истилоҳоти илмии ревматология тадриҷан чунин мафҳумҳо пайдо шуданд, монанди «бемории ревматоидии дил», ки вай тамоми спектри ОДР ғайрикوروناбоғии муайян кардашударо дар беморони дорои шаклҳои фаъолнокии фаъоли АР муттаҳид кардааст [Муравьев Ю.В. ва диг., 2018; Хасанзода С.М., 2024; Smolen J.S. et al. 2020; Patel K.N. et al., 2021].

Ҷадвали 1. – таҳлил ва арзёбии басомади дучоршавии зухуроти системавии АР вобаста аз дараҷаи фаъолнокии беморӣ.

Дараҷаи фаъолнокиӣ	Шакли беморӣ, мутл. (%)			Миқдори умумии беморон (n=102)	
	Бе зухуроти системавӣ (n=43)	Бо зухуроти системавӣ (n=59)	p	n	%
II	23 (53,5%)	13 (22,0%)	<0,01	36	35,3
III	20 (46,5%)	46 (78,0%)	<0,01	66	64,7

Эзоҳ: p – аҳамияти омории фарқиятҳои байни гурӯҳҳо (тибқи критерияи χ^2).



Расми 1.-Спектр ва басомади дучоршавии зухуроти виссералии АР бо рейтинги баланди пешгӯйикунанда дар доираи «Малма критерияҳо».

Натиҷаи омӯзиши фаъол ваамики мо дар мавриди ба истилоҳ ЭКГ-клиникии ғайрикоронарогенӣ ва ЭхоКГ-и ИКВ дар беморони дорои АР бо зухуроти системавӣ бо бозёфтҳои муаллифони дигар мувофиқат мекунам [Фейсханова Р.З. ва диг., 2022; Ребров А.П. ва диг., 2022; Park E. et al., 2022; Smolen J.S. et al. 2023] ва нишон медиҳанд, ки ин симптомҳо дорои спектри васеъ ва басомади баланди дучоршавӣ доранд, ба монанди дар шаклҳои возеҳи субклиникӣ ва ҳам клиникӣ мебошанд (ҷадвали 2).

Ҷадвали 2. - Спектр ва басомади дучоршавии ғайрикоронарогении ИКВ дар беморони дорои АР бо зухуроти системавӣ (n=59)

Нишондиҳанда	Дараҷаи фаъолнокии АР			
	II	III	p	Ҷамағӣ
ЭМ, n (%)	2 (3,4%)	4 (6,8%)	>0,05*	6 (10,2%)
ЭП, n (%)	4 (6,8%)	7 (11,9%)	>0,05*	11 (18,6%)
БПЧ қабзаи Гис, n (%)	2 (3,4%)	5 (8,5%)	>0,05*	7 (11,9%)
БПР қабзаи Гис, n (%)	1 (1,7%)	4 (6,8%)	>0,05*	5 (8,5%)
ЭП, n (%)	1 (1,7%)	12 (20,3%)	<0,05*	13 (22,0%)
Миокардит, n (%)	4 (6,8%)	8 (13,6%)	>0,05*	12 (20,3%)
Симптомҳои ВР, n (%)	7 (11,9%)	11 (18,6%)	>0,05	18 (30,5%)
НКМ, n (%)	1 (1,7%)	4 (6,8%)	>0,05*	5 (8,5%)
НКА, n (%)	0 (0,0%)	2	0	2 (3,4%)

Эзоҳ: ЭМ ва ЭП –экстрасистолаҳои меъдаҷавӣ ва пешдилий, БПЧ ва БПР – блокадаи пойчаҳои чап ва рост. НКМ-норасоии клапани митралӣ, НКА- норасоии клапани

аорта, ВР – васкулити ревматоидӣ, р – аҳамияти омории фарқиятҳои нишондиҳандаҳои байни гурӯҳҳо (тибқи критерияи χ^2 бо ислоҳи Йетс, *бо критерияи дақиқи Фишер).

Дар протсессии таҳқиқоти амиқи клиникии беморон ва зухуроти системавии АР, муоинаҳои мо, ки бо натиҷаҳои муҳаққиқони дигар мувофиқат мекунанд [Гордеев А.В. ва диг., 2023; Mendez E. et al., 2021; Farnat N. et al., 2022], имконият доданд, ки симптомҳои ба таври субъективӣ муайян кардашуда ба ду категорияи асосӣ тасниф мешаванд. Ба гурӯҳи якум зухуроти калассикиро дохил мекунанд, ки барои бемориҳои коронарогенӣ (БИБ ва НМД) ва ба гурӯҳи дуюм, ба гурӯҳи дуюм-симптомҳои номахсус дохил мешаванд, ки метавонанд танҳо ҳамчун аломатҳои ғайримустақими ОДР коронарогенӣ хизмат кунанд.

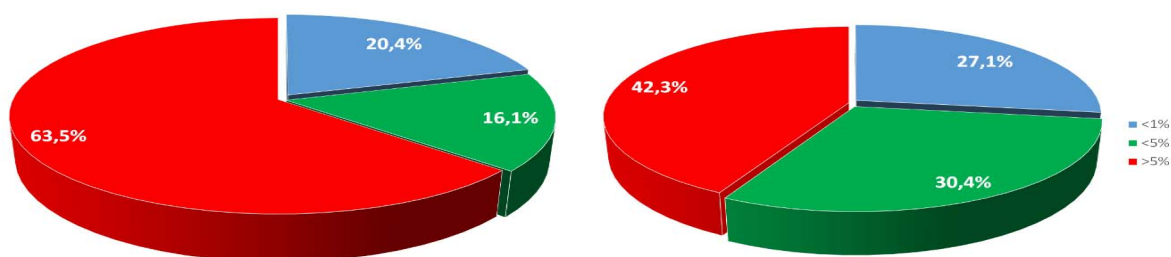
Таҳлили комплекси омилҳои хатари пайдошаии ИКВ коронарогенӣ дар беморони дорои зухуроти системавии АР, ки арзёбии паҳншавии онҳо ва хусусиятҳои спектралӣ, ба натиҷаҳои маълумотҳои дигар муҳаққиқон ҳамбастагӣ дорад [Хазова Е.В. ва диг., 2022; Хасанзода С.М., 2024; Baghdad L.R. et al., 2020; Meyer P.W. et al., 2023]. Дар миёни ОХ-и анъанавии пайдо шудани ОДР фишорбаландии шарёӣ (ФС) ва дислипидемия бартарӣ дорад, ки басомади дучоршавиашон мутаносибан 45,1% ва 42,1% аст. Дар ин маврид барои ОХ «бо АР алоқаманд»-и махсуси ОДР на танҳо бо басомади баланди дучоршавӣ, балки бо тағйирёбандагии назарраси хусусиятҳои спектралӣ низ хос аст, ки бо спектри нисбатан маҳдуди омилҳои хатар муҳолиф аст (расми 2).

Таҳлили ОХ, ки бо АР иртибот доранд, предикторҳои калидии пайдошавии ОДР -и генезаш коронариро муайян кард. Адабиётҳои муосир мунтазам аҳамияти аломатҳои зеринро тасдиқ мекунанд: серопозитивӣ будани АР, чараёни музмини бемории изиёда аз 10 сол дар якҷоягӣ бо фаъолнокии баланд, зухуроти системавии дорои пешгӯиҳои нохуб мувофиқи "Малма-критерияҳо", ҳамчунин истифодаи беназорати музмини ПБЗН ва ГК [Герасимова Е.В. ва диг., 2021; Драпкина О.М. ва диг., 2022; Turresson T. et al., 2018; Cioffi G. et al., 2022].



Расми 2.- Спектр ва басомади дучоршавии ОХ ба истилоҳ «ба РА-алоқаманд»-и ИКВ-и коронарогенӣ дар беморони дорои АР бо симптомҳои виссералӣ.

Таҳлили муқоисавии стратификатсияи ХКВ дар беморони дорои зуҳуроти системавии АР мувофиқи шкалаи SCORE ва SCORE/EULAR (с.2010) реструктуризатсияи назарраси ХКВ умумиро муайян кард. Истифодаи шкалаи модификатсионии SCORE/EULAR ба зиёдшавии назарраси ҳиссаи беморони дорои ХКВ баланд аз 42,3% то 63,5% оварда расонид, ин маънои реклассификатсияи хатар дар 21,2% -и беморони таҳқиқшударо дорад (расми 3-). Чунин натиҷаҳо дарт таҳқиқотҳои муаллифони дигар низ ба мушоҳида расид [Анкудинов А.С. ва диг., 2021; Ребров А.П. ва диг., 2022; Roubille C. et al., 2020; Davis J.M. et al., 2022].



Расми 3.- Арзёбии муқоисавии ХКВ умумӣ дар беморони дорои АР бо зуҳуроти системавӣ бо ёрии шкалаҳои SCORE ва SCORE/EULAR, с.2010 .

Хулоса кардани сканиркунии дуплексии шарёнҳои хоб ва арзёбии ҳолати сохторӣ- функционалӣ, аз ҷумла андоза кардани ғафсии комплекси

интим-медиа (КИМ) бо диапазони бузургии аз 0,9 мм то 1,2 мм ва арзёбии қимати шохиси сахтии β шарёни умумии хоб (ШУХ), барои беморони гурӯҳи I ва II ба натиҷаҳои зерин оварда расонид (ҷадвали 3): а) дар 52%-и беморони гурӯҳи I (АР бе зухуроти висералӣ) зиёдшавии ғафсии КИМ шарёни хоб муайян карда нашуд; б) ҳамзамон мавҷуд будани лавҳаҳои атеросклерозӣ (ЛАТ) ва зиёдшавии ғафсии КИМ дар 19,0% (n=19) –и шахсони таҳқиқшуда муайян карда шуд; в) мавҷуд будани зиёдшавии аз ҷиҳати омӯрӣ муҳимми шохиси сахтии β ШУХ ($p<0,05-0,01$); в) қиматҳои аз ҳама баланди нишондиҳандаҳо, ки дорои дараҷаи зиёдшавии ғафсии КИМ ва шохиси сахти β ОСА дар беморони гурӯҳи II ба мушоҳида мерасанд, ки аз ин хусус иртиботи мутақобилаи мусбат дарак медиҳад: 1) байни АПСС, СРБ ва бузургии шохиси β ОСА (мутаносибан: $r=0,4$; $r=0,6$; $p<0,05-0,01$); 2) дар байни ИЛ-6, омили ревматоидӣ – ОР ва қимати ғафсии КИМ (мутаносибан: $r=0,4$; $r=0,6$; $p<0,05-0,01$). Натиҷаҳои пешниҳодшуда дар маҷмуъ тасдиқи худро дар натиҷаҳои таҳқиқотҳои сершуморе меёбанд, ки дар адабиёти илмӣ солҳои охир пешниҳод карда шудаанд [Князева Л.А. ва диг., 2018; Евенко А.Ю. ва диг., 2022; Саидов Ё.У. ва диг., 2023; Arida A. et al., 2021; Castagne B. et al., 2022].

Ҷадвали 3.- Таҳлили муқоисавӣ ва арзёбии қиматҳои нишондиҳандаҳои шохис ва ғафсии КИМ дар беморони гурӯҳи I ва II (АР бе ва бо зухуроти системавӣ).

Нишондиҳанда	Гурӯҳи I (n=43)	Гурӯҳи II (n=59)	Назорат (n=40)	p
Қутри ШУХ, мм	6,3±0,4	7,1±0,5 $p_1<0,001$	5,8±0,06 $p_1<0,01$ $p_2<0,001$	<0,001
Қутри КИМ, мм	0,84±0,07	0,96±0,08 $p_1<0,001$	0,68±0,03 $p_1<0,001$ $p_2<0,001$	<0,001
Шохиси сахтии β , Воҳ. шартӣ.	3,9±0,06	6,6±0,08 $p_1<0,001$	3,5±0,3 $p_1<0,01$ $p_2<0,001$	<0,001

Эзоҳ: ШУХ – шарёни умумии ҳоб. p – аҳамияти омории фарқиятҳои нишондиҳандаҳои байни гурӯҳҳо (тибқи Н-критерияи Крускал-Уоллис), $p1$ – ҳангоми муқоиса кардан бо гурӯҳҳои 1, $p2$ – ҳангоми муқоиса бо гурӯҳи 2 (post-hoc test Mann-Whitney).

Маълумотҳои сершуморе, ки дар адабиёти илмии солҳои охир пешниҳод карда шудаанд, аз он дарак медиҳанд, ки мавҷуд будани симптомҳои субклиникии ИКВ дар беморони дорои шаклҳои фаъоли АР, махсусан дар заминаи коморбидии АР ва ИКВ дар арзёбии вазнинии беморӣ, пешгӯӣ ва профилактикаи ОДР дар беморони дорои АР рейтинги нисбатан муҳимро касб мекунад [Хасанзода С.М. ва диг., 2022; Горбунова Ю. И. ва диг., 2023; Makavos G. et al., 2020]. Муҳим будани аломатҳои субклиникии ЭхоКГ-ро барои пешгӯӣ ва таъхис ба эътибор гирифта, дар марҳалаи сеюми таҳқиқоти мо омӯзиши муфассали эхокардиографии ҳолати сохторӣ функционалии ҚЧД дар беморони гурӯҳҳои I ва II (АР-и бе ва бо зухуроти системавӣ) гузаронида шуд (ҷадвали 4).

Натиҷаҳои ниҳони таҳқиқоти мо, ки тавассути ҷустуҷӯи фаъол идентификатсия, таҳлили спектралӣ ва арзёбии паҳншавии аломатҳои субклиникии ЭхоКГ ба даст оварда шудаанд ба бозсозии ҚЧД дар беморони гурӯҳҳои I ва II ишора мекунанд ва дар ҷадвали 4 оварда шудаанд, тасдиқи худро дар мавҷуд будани маълумотҳои сершумори мушобех, ки дар адабиётҳои илмӣ нашр шудаанд, меёбад [Ребров А.П. ва диг., 2022; Фейсханова Л.И. ва диг., 2022; Dal Piaz E.K. et al., 2019; Park E. et al., 2022].

Ҷадвали 4.- ЭхоКГ- и субклиникии муайян кардашуда ва басомади дучоршавии онҳо дар беморони гурӯҳҳои I ва II (бе ва бо зухуроти сисistemaвӣ)

Нишондиҳанда	I (n=43)	II (n=59)	p
Перикардити адгезивӣ n (%)	7 (16,3%)	26 (44,1%)	<0,01
Фибрози сохтори КА, n (%)	4 (9,3%)	12 (20,3%)	>0,05*
Фибрози сохтори КМ, n (%)	5 (11,6%)	14 (23,7%)	>0,05*
ГНЧПД, n (%)	9 (20,9%)	24 (40,7%)	<0,05
ГНМКД, n (%)	2 (4,7%)	5 (8,5%)?	>0,05*
ГМЧ, n (%)	10 (23,3%)	48 (81,4%)	<0,001

Давоми ҷадвали 4.

ГМР, n (%)	2 (4,7%)	8 (13,6%)	>0,05*
ДДЛЖ, n (%)	8 (18,6%)	30 (50,8%)	<0,01
Васеъшавӣ ва сахтшавии аорта, n (%)	6 (14,0%)	49 (83,1%)	<0,01

Эзоҳ: КА- клапани аорта; МК- клапани митралӣ; НХКГД ва НМГКД- нуқсонҳои хурди гемодинамикии клапанҳои дил, нуқсонҳои муҳими гемодинамикии клапанҳои дил, ГМЧ-гипертрофияи меъдачаи чап, ГМР-гипертрофияи меъдачаи рост, p – аҳамияти омории фарқиятҳои нишондиҳандаҳои байни гурӯҳҳо (тибқи критерияи χ^2 бо ислоҳи Йетс, *тибқи критерияи дақиқи Фишер).

Таҳлили натиҷаҳои ба даст овардашуда ду хусусияти асосиро муайян карданд. Аввал ин, ки дар беморони дорои АР-т фаъолнокиашон баланд-спектри васеи тағйироти патологӣ муайян карда шуд, ки ки дорои хусусиятҳои ноҳамгунӣ ҳам дар ҷанбаи этиопатогенетикӣ ва ҳам пешгӯйикунандагӣ буд. Дувум ин, ки таҳқиқоти эхокардиографӣ комплекси тағйироти нисбатан паҳншудаи сохторӣ- функционалии ҚЧД –ро ҳангоми якҷояшавии АР ва ИКВ, асосан дар беморони гурӯҳи II муайян кард: гипертрофияи меъдачаҳои чап ва рост, тағйироти фиброзии клапанҳои аортавӣ ва митралӣ, дилататсия ва сахт шудани аорта, инчунин нуқсонҳои ҷузъии гемодинамики клапан (ҷадвали 4).

Таҳлил ва арзёбии таъсири истифодаи омехтаи МТ/МТЖ дар якҷоягӣ бо ЭТС дар режими интенсивӣ дар доираи стратегияи Т2Т ҳам дар мисоли илтиҳоби ревматоидӣ ва ҳам дар ҳолати СКВ дар маҷмуъ дар беморони дорои АР бо зухуроти системавӣ.

Мувофиқи методикаи таҳқиқоти мазкур, ҳамаи беморони (n=59) дорои зухуроти системавии артрити ревматоидӣ аз табобати интенсивии зиддиилтиҳобӣ, таҳти роҳнамоии стратегияи Т2Т гузаронида шуданд.

Табобати комплекси зиддиилтиҳобии беморони таҳқиқшуда 3 компоненти асосиро дар бар гирифтааст: препаратҳои симптоматикӣ (ПНЗИ, ГК), препаратҳои базисии зиддиилтиҳобӣ (МТ дар шаклҳои пероралӣ ва парентералӣ - МТЖ), инчунин ЭТС (Altebrel), ки дар ҳолати

набудани ФПБ/ремиссия баъди 3 моҳи сар кардани табобат таъйин карда мешаванд.

Самаранокии табобти зиддиилтиҳобӣ дар доираи стратегияи T2T мувофиқи методологияҳои аз тарафи муҳаққиқони муосир истифодашаванда арзёбӣ карда шуааст [Гриднева Г.И. ва диг., 2019; Маджоновна М.М., 2023; Nagy G. et al., 2020; Smolen J.S. et al., 2023]. Комплекси воситаҳои таҳхисӣ истифода карда шуд: нишондиҳандаҳои стандартии клиникӣ-лаборатории фаъолнокии РА, шохисҳои байналмилалӣ фаъолнокии беморӣ (DAS28, SDAI, НФИ), ҳамчунин критерияҳои ремиссияи клиникӣ ACR/EULAR соли 2011 (ҷадвали 5).

Ҳангоми арзёбӣ кардани самаранокии табобтаи зиддиилтиҳобӣ дар беморони дорои фаъолнокии баланди РА, ки дар доираи стратегияи T2T MT/MTЖ ва ЭТС қабул кардаанд, критерияҳои калидии дастовардҳои «нуқтаҳои аввалӣ» баъд аз 3 моҳи саршавии табобат то 20% беҳтар шудан мувофиқи критерияҳои ACR ва ба даст овардани фаъолнокии паст мувофиқи шкалаи DAS28 ба даст оварда шуд. Барои «нуқтаҳои дувумӣ», Для "вторичных точек", критерияҳои верификатсия (тасдиқ) то 70% беҳтар шудан тибқи ACR ва сар шудани ремиссияи клиникӣ (мувофиқи нишондиҳандаҳо, DAS28 ва критерияи ACR/EULAR, соли 2011.) дар марҳилаи анҷом ёфтани ин таҳқиқот, баъди як соли оғози гузаронидани табобати фаъоли зиддиилтиҳобӣ.

Таҳлили нуқтаи аввали назоратӣ баъди 3 моҳи сар кардани табобати фаъол беҳтаршавии аз ҷиҳати омӯрӣ муҳимро ($p < 0,05-01$) дар ҳамаи нишондиҳандаҳои таҳқиқшавандаи фаъолнокии АР (шаҳии субҳгоҳӣ –ШС, шкалаи визуалии шабеҳ (ШВШ), миқдори бӯҳумҳои илтиҳобдор (МБИ) миқдори бӯғумҳои дарднок (МБД), СОЭ, серомукоид, СРБ) дар беморони дорои зухуроти системавӣ нишон дод [Каратеев Д.Е. ва диг., 2018; Махмудов Х.Р. ва диг., 2021; Авдеева А.С. ва диг., 2022; Насонов Е.Л. ва диг., 2023]. Баъдан ба схемаи табобат ворид кардани ЭТС 64,2%-и беморон ба камшавии устувори нишондиҳандаҳои фаъолнокии АР оварда расид ва баъди як соли табобат ҳамаи параметрҳо фарқиятҳои саҳеҳиашон баланди

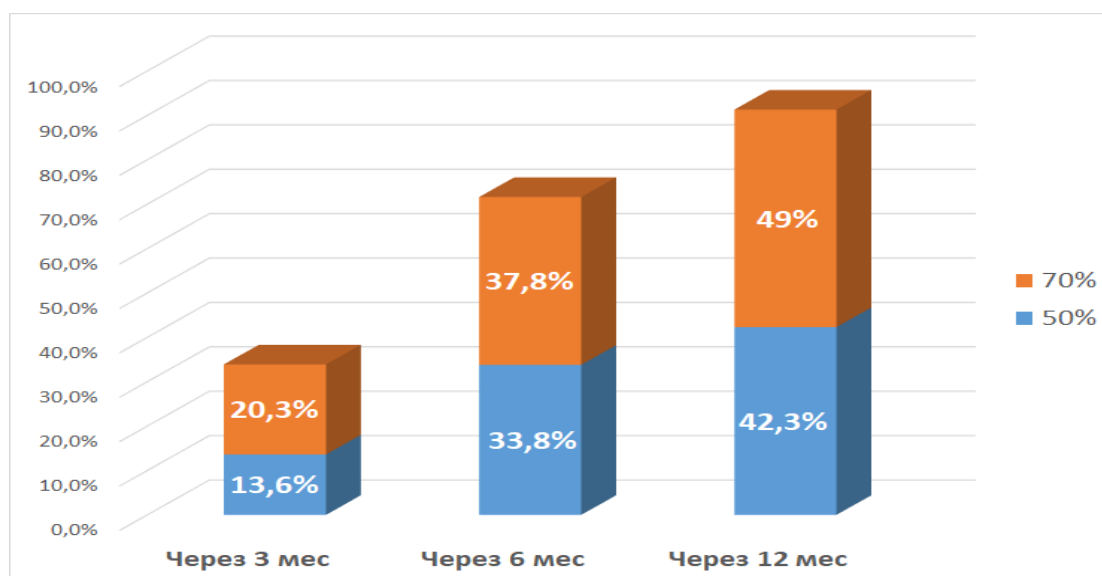
АР-ро дар муқоиса бо қиматҳои ибтидоӣ нишон доданд ($p < 0,001$). Натиҷаҳои ба ҳам монандтар таҳқиқот ба даст оварда шуд [Бекмуродзода С.Б., 2019; Авдеева А.С. 2022; Solomon D.H. et al., 2021].

Ҷадвали 5. – Ҳолати иттидоӣ ва динамикаи клиникӣ-лаборатории параметрҳои фаъолнокии АР дар заминаи табобати фаъоли назоратшавандаи зидди-илтиҳобӣ дар беморони дорои АР бо зухуроти системавӣ ($n=59$), Me [1Q;3Q]

Нишондиҳанда	Исходное значение	Спустя 3 мес	Спустя 6 месяцев	Спустя 1 год	P
ШВМ, мм	90,0 [65,0;90,0]	70,0 [50,0;85,0]	40,0 [25,0;50,0]	30,0 [15,0;40,0]	<0,001
ШС, мин	90,0 [60,0;180,0]	60,0 45,0;120,0]	45,0 [30,0;90,0]	30,0 [15,0;60,0]	<0,001
МБО	18,0 [12,0; 20,0]	14,0 [10,0;16,0]	10,0 [4,0; 6,0]	1,0 [1,0; 2,0]	<0,001
МБД	22,0 [14,0;30,0]	16,0[12,0; 18,0]	12,0 [6,0 16,0]	8,0 [4,0; 12,0]	<0,001
СОЭ, мм/час	48,4 [35,0; 58,2]	36,5 274,0;44,6]	28,4 [18,8;34,5]	20,6 [16,0;28,8]	<0,001
СРБ, мг/л	30,0 [15,0; 45,5]	20,5 [15,0;35,5]	15,0 [10,5;25,0]	8,5 [4,5; 12,5]	<0,001
Серомукоид, ед	0,50 [0,38;0,60]	0,38 [0,29;0,44]	0,30 [0,18;0,39]	0,20 [0,16;0,26]	<0,001

Эзоҳ: p – аҳамияти омории фарқиятҳои нишондиҳандаҳои байни ҳамаи нуқтаҳои назоратии (таърихи таҳқиқот); ANOVA Фридман.

Арзёбӣ кардани самаранокии табобти назоратшавандаи зидди-илтиҳобӣ дар беморони гирифтори АР бо зухуроти системавӣ, ки дар заминаи критерияҳои ACR 20/50/70% асосёфтааст, беҳбудии динамикии нишондодҳо намоиш дод (расми 4). Дар моҳи сеюми табобат ҳамаи беморони гурӯҳи таҳқиқшаванда ($n=59$) то 20% беҳбудиро соҳиб шуданд, дар ин маврид дар 20,3% ва 13,1% -и беморон беҳтаршавӣ мутаносибан дар сатҳи 50% ва 70% ба назар расид.



Расми 4-. Хусусиятҳои ҷавоб ба табобати фаъоли зиддиилтиҳобӣ тибқи АСР 50/70% дар динамика дар беморони гирифтори АР бо зухуроти системавӣ (n=59).

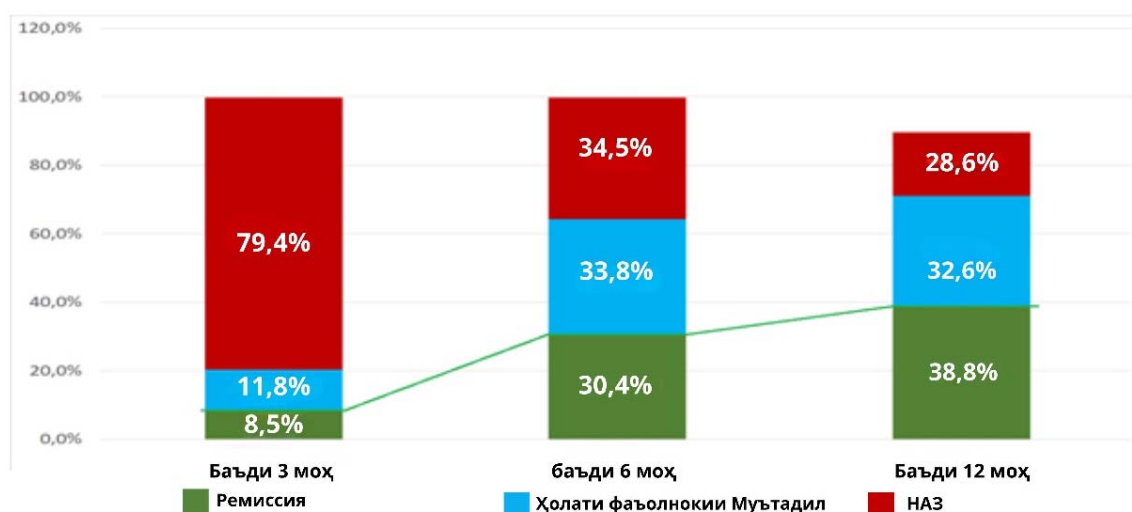
Дар охири муоинаи давраи 12-моҳа динамикаи мусбату возеҳи ҳолати клиникӣ иштирокдорони таҳқиқот ба мушоҳида расид. Баҳогузориҳои ниҳойи нишон дод, ки тақрибан нисфи беморон (49,0%) то беҳбудии 50% расидаанд, дар ҳоле, ки қисми бештари гурӯҳҳо (42,3%) ҷавоби боз ҳам возеҳтари табобатиро нишон доданд, яъне то сатҳи беҳбудии 70%-и нишондиҳандаҳои клиникӣ расиданд (расми 4). Ин маълумотҳо ба натиҷаҳои таҳқиқотҳои муосир пурра мувофиқат мекунанд [Авдеева А.С. ва диг., 2022; Маджонова М.М. ва диг., 2023; Solomon D.H. et al., 2021].

Дар ревматологияи амалии муосир маҳз ба даст овардани ҳолати ремиссияи клиникӣ дар беморони дорои АР-и фаъол бо зухуроти сершумори виссералӣ, ки ҳадафи ниҳоии стратегияи Т2Т мебошад, дар арзёбии самаранокии табобат, далели асосӣ ба ҳисоб меравад [Авдеева А.С. ва диг., 2021; Каратеев А.Е. ва диг., 2022; Мартынова А.В. ва диг., 2022; Henaux S. et al., 2018; Eugen F. et al., 2023].

Натиҷаҳои муоинаи давраи 12-моҳаи гурӯҳи беморони дорои АР-и фаъол бо зухуроти системавӣ АР (n=59), ки табобати фаъоли зиддиилтиҳобӣ гирифтаанд, бо маълумотҳои таҳқиқотҳои муосир мутаносибанд

[Каратеев Д.Е. ва диг., 2018; Маджоновна М.М., 2024; Eugen F. et al., 2023].
 Монотерапияи МТ ва МТЖ дар якҷоягӣ бо препаратҳои симптоматикӣ мувофиқи критерияҳои ACR/EULAR соли 2011 боиси ба даст овардани ремиссияи клиникӣ гавштаанд, ки дар охири таҳқиқот вай 38,8%-ро ташкил дод (расми 5).

Дар сарчашмаҳои илмӣ интишороти ҷудогонае дучор мешаванд, ки дар онҳо муаллифони аз як тараф, аз хусуси дар МТ ва препаратҳои ҷудогона аз гурӯҳи ПБГИ (аз ҷумла ЭТС) мавҷуд будани фаъолнокии махсуси кардиопротективӣ, аз тарафи дигар, дар бораи таъсири мусбати ба даст овардани ҳадафи ниҳоии T2T – ҳолати ремиссияи клиникӣ ба ҳолати СКВ дар маҷмӯъ иттилоъ медиҳанд [Махмудов Х.Р., 2017; Насонов Е.Л., 2018; Князева Л.А. ва диг., 2018; Елисеев М.С. ва диг., 2022; Castange V. et al., 2020].



Расми 5-. Микдори (%) верификатсияҳои ҳолати ремиссияи клиникӣ тибқи критерияҳои ACR/EULAR, соли 2011 дар беморони дорои АР бо зухуроти системавӣ (n=59) дар заминаи табобати фаъоли назоратшаванда дар динамика (баъди 3, 6 ва 12 моҳ).

Бо назардошти гуфтаҳои боло дар марҳалаи ниҳоии пажӯҳиши мо мақсад гузошта шуда буд, ки таъсири табобати фаъоли назоратшаванда бо истифода аз МТ/МТЖ ва ЭТС дар режими интенсивӣ, ки дар заминаи

принсипҳои асосии стратегияи Т2Т асос ёфтааст, ба ҳолати СКВ дар маҷмуъ пас аз ба даст овардани ҳолати ФПБ/ремиссия дар беморони гирифтори АР бо зухуроти системавӣ, ки дар инҳо дар ибтидо дар як спектри васеъ ОДР субклиникӣ ва клиники манифестии генези ҳам ғайрикоронарогенӣ ва ҳам коронарӣ муайян карда шуда буданд (ҷадвали 6).

Натиҷаҳои тайёри мо, ки хулосаҳои муаллифони дигарро тасдиқ ва пурра мекунанд [Махмудов Х.Р., 2017; Насонов Е.Л., 2018; Князева Л.А. ва диг., 2018; Елисеев М.С. ва диг., 2022; Castange B. et al., 2020], таъсири дукаратаи терапевтии ба даст овардани нишодиҳандаҳои мақсадноки стратегияи Т2Т (махсусан ФПБ/ремиссияи устувор)–ро нишон медиҳанд. Аз як тараф, модификатсияи муҳимми мусбати чараён ва натиҷаи АР фаъол бо зухуроти системавӣ ба мушоҳида мерасад, аз тарафи дигар, қатъ кардани комплекси аломатҳои клиникӣ ба амал меояд: синдроми музмини дард, ихтилолҳои виссералӣ, ки бо фаъолнокии беморӣ вобастаанд, астения, инсомния ва ИИД. Бартариҳои иловагӣ имконияти минималӣ кардан ё пурра қатъ кардани ПЗИН ва ГК мебошанд.

Тағйиротҳои мусбати пешниҳодкардашуда дар манзараи клиникӣ АР дар заминаи табobati фаъоли назоратшавандаи зиддиилтиҳобӣ, бешубҳа ба ҳолати функционалии СКВ дар маҷмуъ таъсири хуб боқӣ мегузорад.

Дар маҷмуъ лаҳзаҳои асосӣ дар таъсири мусбати ҳолати ФПБ/ремиссия ба ҳолати ОДР субклиникӣ ва клиники манифестии генези ҳам ғайрикоронарогенӣ ва ҳам коронарӣ муайян карда шуда буданд дар беморони гирифтори АР бо зухуроти системавӣ дар таҳқиқоти мо инҳо буданд: а) экстрасистолияи дахлезӣ, эпизодҳои SV тахикардия ва транзиторные АВ-блокадаҳои транзитории дараҷаҳои I-II аз байн бурда шуд; б) ба таври ҷиддӣ басомади дучоршавии экстрасистолияи меъдачаҳо ва ИБМ кам шуданд; в) чунин симптомҳои субклиникӣ атеросклероз ва бозсозии сохторӣ-функционалии ҚЧД, мисли ғафсии ИБМ, қутри ШУХ, шохиси сахтии β, параметрҳои зиёди морфо-функционалии ҚЧД тамоюли мусбат касб карданд, аммо ин тағйиротҳои мусбат дар муқоиса аз нишондиҳандаҳои

ибтидоӣ фарқиятҳои аз ҷиҳати оморӣ муҳимро нишон надоданд ($p>0,05$); г) дар бемороне, ки ҳолати ремиссияи бефосилаи амиқ ва ё ремиссия устуворро дар муҳлати семоҳаи муоина (ҳамагӣ 16 нафар) ба даст овардаанд, ба таври назаррас коҳиш ёфтани аз ҷиҳати оморӣ муҳими ($p<0,05$) ғафсии ва девораи байни меъдачавӣ ва ғафсии нисбии девораи ақибӣ меъдачаи чап дар фазаи диастоликӣ ба қайд гирифта шуд.

Ҷадвали 6. - Динамикаи ОДР-и субклиникӣ ва клиники манифестии коронарогенӣ дар беморони дорои АР бо зӯхуроти системавӣ ($n=59$) дар заминаи таъбаоти фаъоли назоратшавандаи зиддиилтиҳобӣ.

ЭКГ – аломат	Ибтидоӣ ($n=59$)	Баъди 12 моҳ ($n=59$)	p
Қутри ШУХ, мм, n (%)	7,1±0,5	6,5±0,4	<0,01
Ғафсии КИМ, мм, n (%)	0,96±0,08	0,89±0,07	<0,05
Шохиси сахтӣ β, усл. ед, n (%)	6,6±0,8	6,2±0,8	<0,05
Экстрасистолияи меъдачавӣ, n (%)	31 (52,5)	8 (13,5)	<0,001*
Экстрасистолияи пешдилӣ, n (%)	33 (55,8)	2 (3,4)	<0,001*
АВ-блокадаи дараҷаҳои I-II, n (%)	3 (5,1)	1 (1,7)	>0,05*
ИБМ (тибқи маълумоти ХМТ ЭКГ), n (%)	38 (64,3)	16 (27,1)	<0,001*
ҒН ДБМ, (д), см, n (%)	1,77±0,06	1,37±0,04	<0,001
ҒН ДАМЧ (д), см, n (%)	1,84±0,08	1,24±0,04	<0,001
ШКМЧ	0,88±0,08	0,66±0,06	<0,001
Е/А, у.е.	0,9±0,03	1,1±0,04	<0,05
ВСИ (IVRT), м/с	97,6±18,8	89,4±16,4	>0,05

Эзоҳ: БИМ- ишемия бедарди миокард, ҒН ДБМ- ғафсии нисбии девораи байни-меъдачавӣ, ҒН ДАМЧ - ғафсии нисбии девораи ақибӣ меъдачаи чап, ШКМЧ- шохиси курравии меъдачаи чап, ВПР-Вақти сустшавии изоволюмики, p – аҳамияти оморӣ фарқияти нишондиҳандаҳои байни гурӯҳҳо (тибқи критерияи Вилкоксон, *тибқи критерияи Макнемар).

Ғайр аз ин, каме баланд шудани таносуби нишондиҳандаҳои суръати маҷрои хуни митралӣ Е/А ($p>0,05$) ва кам шудани ҳаҷми шохиси норасоӣ (регургитатсия) ба мушоҳида расид, ки аз беҳтар шудани функцияи диастоликии меъдачаи чап дарак медиҳад. Ҳамин гуна натиҷаҳо дар таҳқиқот-

ҳои муаллифони дигар низ дида шуд [Попкова Т.В. ва диг., 2019; Castangne B. Et al., 2019; Jagpal A. et al., 2019; Makavos G. et al., 2020; Ferreira K.J. et al., 2021].

ХУЛОСАҲО

1. Серопозитивӣ, чараёни бо фаъолнокии доимиву баланд бо суръати беистии пешравии синдроми эрозивӣ-деструктивии буғумҳо, талабот ба истифодаи доимии ПНЗИ ва аз ҷумла, тобоварӣ ба чорабиниҳои табобатӣ бо усули анъанавӣ, қиматҳои хеле баланди нохуби параметрҳо» вазъии саломатӣ ба андешаи бемор», натиҷаҳои дури беморӣ ва ба таври васеъ паҳншудани ихтилолҳои кардиоваскулярӣ ва метаболикӣ аз ҷумлаи хусусиятҳои фарқкунандаи беморони дорои АР-и фаъоли пешраванда бо зухуроти системавӣ ба ҳисоб мераванд [1-А, 4-А, 11-А, 15-А].

2. Муайян карда шуд, ки зухуроти виссералии АР хеле гуногун буда, бо басомади баланд дучор мешавад. Ин зухурот ноҳамгунии баландро ҳам дар механизми пайдошавии онҳо ва ҳам дар таъсири онҳо ба пешгӯйии беморӣ намоиш медиҳанд. Фаъолнокии баланд ва давомнокии АР, ҳамчунин ташҳиси де рва номуносиб будани табobati гузаронидашуда омилҳои асосии сабабиву патогнетикии пайдошудани зухуроти системавии беморӣ ба ҳисоб мераванд. Дар байни зухуроти виссералии АР аҳамияти нисбатан бештари пешгӯйикунандаро дар арзёбии вазнинии АР инҳо доранд: а) васкулити ревматоидӣ, серозит, миокардит, нефрити ревматоидӣ ва осебҳои узвҳои нафаскашӣ (дар доираи «Малма-критерияҳо»); б) ҳам НКВ-и субклиникӣ ва ҳам клиникии манифестии генезаш ғайрикоронарогенӣ дар доираи «бемории ревматоидии дил» [1-А, 4-А, 11-А, 13-А, 15-А].

3. Дар беморони дорои шаклҳои фаъоти АР спектри васеи симптомҳои субклиникӣ ва ҳам клиникии манифестии генезаш ғайрикоронарогенӣ муайян карда шуд, ки дорои хусусиятҳои басомади баланди дучоршавӣ ва тағйирпазирии назарраси механизмҳои этиопатогенетикӣ ва аҳамияти пешгӯйикунандагӣ буд. Зухуроти ғолиби субклиникии ОДР-и коронарогенӣ ҳангоми АР тағйироти сохторӣ – функционалии системаи дилу рағҳо

ба шумор мераванд: ғафсшайи комплекси интима-медиа ва баланд шудани шохиси сахтии шарёнҳои хоб, ташаккули ЛАТ, пайдо шудани дисфунксияи диастоликӣ ва систоликии МЧ, деформатсияи куррашакли ҚЧД, инчунин нуқсонҳои аз лиҳози гемодинамикӣ ночизи клапанҳои дил [3-А, 8-А, 9-А, 10-А, 12-А, 16-А].

4. Таҳқиқи беморони дорои зухуроти системавии АР нақши дукаратаи омилҳои хатари «ба АР алоқаманд»-ро дар пайдошавии ОДР коронарогенӣ муайян кард. Ин омилҳо ба омилҳои классикии хатари ОДР (аз ҷумла ФШ, нишондиҳандаҳои профили липидҳо ва гемостаз коагулятсионӣ) таъсири манфӣ мерасонанд, потенциали атерогении онҳоро қувват мебахшад. Ғайр аз ин, яқоя шудани ин омилҳо бо протсессҳои иммуниву илтиҳобии музмин ва зухуроти виссералии АР-и дорои хатари баланди пешгӯйикунандагӣ (мувофиқи "Малма-критерияҳо") дар патогенези бисёр ОДР-и коронарогенӣ нақши калидӣ дорад. Тағйироти мазкур хусусиятҳои системавии бозсозии сохторӣ-функционалии ин категорияи беморонро нишон медиҳад [3-А, 8-А, 9-А, 10-А, 12-А, 13-А, 16-А].

5. Табобати интенсивии дувоздаҳмоҳа бо истифода аз препаратҳои муосири базавӣ (МТ/МТЖ) дар комбинатсия бо ЭТС дар доираи стратегияи Т2Т дар беморони дорои зухуроти системавии АР таъсири дукаратаи табобатиро нишон дод. Дар бештари беморон (67,4%) мақсади асосии табобат – ҳолати ФПБ ва ремиссияи устувор ("Sustained") ба даст оварда шуд. Ҳамзамон бо ин таъсири ҳаматарафаи мусбат ба ОДР-и субклиникӣ ва клиникии пайдоишашон ғайрикоронарогенӣ ба мушоҳида расид [2-А, 6-А, 7-А, 8-А].

6. Муайян карда шуд, ки истифодаи тӯлонии МТЖ ва ЭТС дар беморони дорои шаклҳои фаъол ва вазнини АР дар заминаи таҳомулпазирӣ / дастрасии қаноатбахш аз як тараф, на танҳо фаъолнокии иммуносупрессивӣ ва ё иммуномодулятсионии хеле возеҳ, балки фаъолнокии зиддиилтиҳобӣ ва агналгетикӣ худро низ нишон медиҳад, вале аз тарафи дигар, ва хеле муҳим, самаранокии ангио – ва кардиопротективии махсусро нишон медиҳад, ки ин мавқеи ин препаратҳоро дар табобати таргентии

шаклҳои фаъоли олии АР дар доираи стратегияи T2T боз ҳам бештар мустаҳкам мекунад [2-A, 6-A, 7-A, 8-A].

ТАВСИЯҲОИ МЕТОДӢ БАРОИ ИСТИФОДАИ АМАЛИИ НАТИҶАҲО

1. Махсусиятҳои манзараи клиникӣ дар беморони гирифтори шакли фаъоли АР ва зухуроти системавӣ, ки ҳангоми паҳншавии назарраси оризаҳои ҳам коронарогенӣ ва ҳам ғайрикоронарогенӣ дорои хусусиятҳои хеле кам будани симптомҳои типии ОДР коронарогенӣ ҳастанд, равиши комплекси таҳқиқ талаб мекунад. Вай таҳлили муфассали маълумоти анамнезӣ ва ҷустуҷӯи фаъоли симптомҳои ҳам типӣ ва ҳам ғайритипӣ ИКВ-и коронарогениро дар бар мегирад. Ҳамзамон истифодаи васеи усулҳои инструменталии таҳқиқот зарур аст: велоэргометрия, ХМТ ЭКГ, ЭхоКГ ва таҳқиқоти ултрасадоии шарёнҳои ҳоб.

2. Дар беморони дорои шаклҳои фаъолнокии баланди АР бо зухуроти сершумори системавӣ таснифи сатҳи хатари умумии кардиоваскулярӣ бо ёрии шкалаи SCORE/EULAR, с.2010, ки ҳам саҳми омилҳои хатари анъанавӣ ва ҳам «бо АР алоқаманд» -и пайдошавии ОДР-и коронарогениро дар ташаккули хатари умумии кардиоваскулярӣ ба ҳисоб мегирад, дар ҳалли ҷисми ин проблема равиши нисбатан асоснок мебошад.

3. Татбиқи стратегияи T2T дар амалияи клиникӣ истифодаи ҳатмии воситаҳои муосири байналмилалӣ арзёбиро талаб мекунад. Аҳамияти калидиро барои мониторинги самаранокии табобати зиддиилтиҳобии назоратшаванда истифода кардани шохисҳо ва меъёрҳои тасдиқшуда доро мебошанд: НФИ, DAS28, SDAI, ACR/EULAR соли 2011, инчунин критерияҳои ACR 20/50/70%.

4. Комбинатсияи МТ/МТЖ ва ЭТС худро ҳамчун интиҳоби оптималӣ барои гузаронидани табобати фаъоли зиддиилтиҳобии назоратшаванда дар беморони дорои шаклҳои вазнин ва фаъолнокии олии АР нишон додаст. Ин аз ду хусусияти асосӣ вобаста аст: самаранокии баланд дар ба даст овардани ремиссияи клиникӣ дар доираи стратегияи T2T ва таносуби мусоиди мушахасоти бехатарӣ ва дастрас будани доруҳо.

5. Дастёбӣ ба ҳолати ремиссияи пойдор –бефосила дар беморони дорои АР бо зухуроти системавӣ дар профилактикаи ҳам ОДР-и коронарогенӣ ва ҳам гайрикоронарогении ин категорияи беморон аҳамияти бузургро ҷасб мекунад.

Феҳристи интишороти оид ба мавзуи диссертатсия

Мақолаҳо дар маҷаллаҳои тақризшаванда

1-А. Талабова М.М. Артрити ревматоидӣ бо зухуроти системавӣ ва осебҳои системаи кардиоваскулярӣ: вазъи муосири проблема / Ё.У. Саидов // Авҷи Зухал. – 2022. - №4. – С. 129-139.

2-А. Талабова М.М. Таҳлили комплексӣ ва арзёбии самаранокии истифодаи якҷояи метотрексат дар шаклҳои гуногуни доругӣ ва этанерсепт дар речаи интенсивӣ, ки ба принципҳои стратегияи "Treat to target" дар беморони гирифтори шакли фаъоли барвақтии артрити ревматоидӣ асос ёфтааст / Х.Р. Махмудзода, М.М. Маджонова, О.Д. Охонова, Ё.У. Саидов // Авҷи Зухал. – 2023. - №3. – С. 173-182.

3-А. Талабова М.М. Спектр распространенности традиционных и «болезнь-РА –обусловленных» факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ревматоидным артритом без и с системными проявлениями / С.Н. Боев, Х.Р. Махмудзода, Г.Н. Каримова // Симурғ. – 2024. - №22 (2). – С. 113-119.

Мақола ва фишурдаҳои дар маҷмуаҳои конференсияҳо нашршуда

4-А. Талабова М.М. Спектральный анализ распространенности системных проявлений ревматоидного артрита / М.М. Маджонова, С.Н. Боев // Материалы XVII научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием. – Душанбе. – 2022. – С. 148.

5-А. Талабова М.М. Сравнительная оценка состояния коагуляционного гомеостаза у больных ревматоидным артритом в зависимости от наличия системных проявлений заболевания и кардиоваскулярной патологии / О.Д.

Охонова, З. Маликова // Материалы XVII научно-практической конференции молодых учёных и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием. – Душанбе. – 2022. – С. 148-149.

6-А. Талабова М.М. Комплексная оценка эффективности применения метотрексата и этанерцепта у пациентов с активным ревматоидным артритом в интенсивном режиме, основанной на принципах стратегии T2T / М.М. Маджонova, Ё.У. Саидов, Х.Р. Махмудов, О.Д. Охонова // Научно-практическая ревматология (приложение). Москва. – 2022. - №60 (5). – С. 22.

7-А. Талабова М.М. Комплексная оценка эффективности применения метотрексата и энбрела (энтерацепта) у пациентов с активным ревматоидным артритом в интенсивном режиме, основанной на принципах стратегии Treat to Target (T2T) / М.М. Маджонova, О.Д. Охонова // Материалы XVII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием «Актуальные вопросы современных научных исследований». Душанбе. – 2022. – С. 91-92.

8-А. Талабова М.М. Современные подходы к более реалистической оценке суммарного риска развития серьезных кардиоваскулярных событий у пациентов с активным развернутым ревматоидным артритом / С.Н. Боев, О.Д. Охонова // Материалы научно – практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (71-ой годичной), «Инновации в медицине: от науки к практике», с международным участием. – Душанбе. – 2023. – С. 432-434.

9-А. Талабова М.М. Комплексный анализ и оценка состояния транзитного диастолического потока у пациентов с активным развернутым ревматоидным артритом в зависимости от наличия артериальной гипертензии / С.Н. Боев, Х.Р. Махмудзода // Материалы научно – практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (71-ой годичной), «Инновации в медицине: от науки к практике», с международным участием. – Душанбе. – 2023. – С. 434-435.

10-А. Талабова М.М. Поиск, идентификация и оценка распространенности субклинических симптомов кардиоваскулярных нарушений у больных

ревматоидным артритом с системными проявлениями в сочетании с артериальной гипертензией / С.Н. Боев, О.Д. Охонова // Материалы научно – практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (71-ой годичной), «Инновации в медицине: от науки к практике», с международным участием. – Душанбе. – 2023. – С. 478-480.

11-А. Талабова М.М. Результаты активного поиска и спектрального анализа висцеральных проявлений ревматоидного артрита / М.М. Маджониа // Материалы XVIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием «Наука и инновации в медицине». – Душанбе. 2023. – С. 76.

12-А. Талабова М.М. Наиболее отличительные особенности структурно-функционального ремоделирования сонных и коронарных артерий у больных ревматоидным артритом в зависимости от наличия висцеральных проявлений заболевания / С.Н. Боев // Материалы XVIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием «Наука и инновации в медицине». – Душанбе. 2023. – С. 132.

13-А. Талабова М.М. Поиск, идентификация, спектральный анализ и оценки распространенности кардиоваскулярных нарушений некоронарного генеза у больных активным развернутым ревматоидным артритом с системными проявлениями / С.Н. Боев, Х.Р. Махмудзола // Материалы XIX научно- практической конференции молодых ученых и студентов «Молодежь и медицинские инновации: создание будущего сегодня» с международным участием. Душанбе. – 2024. – С. 424.

14-А. Талабова М.М. Наиболее характерные отличительные особенности структурно-функционального ремоделирования сонных артерий с системными проявлениями / С.Н. Боев, О.Д. Охонова // Материалы XIX научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Молодежь и медицинские инновации: создание будущего сегодня» с международным участием. Душанбе. – 2024. – С. 456.

15-А. Талабова М.М. Поиск, идентификация, спектральный анализ и сравнительная оценка распространенности субклинических симптомов структурно-функционального ремоделирования кардиоваскулярной системы у пациентов с развернутым ревматоидным артритом в зависимости от наличия висцеральных проявлений заболевания / С.Н. Боев, Х.Р. Махмудзола // Материалы XIX научно- практической конференции молодых ученых и студентов «Молодежь и медицинские инновации: создание будущего сегодня» с международным участием. Душанбе. – 2024. – С. 434.

16-А. Талабова М.М. Спектральный анализ и оценка распространенности типичных и атипичных симптомов ишемической болезни сердца у больных активным развернутым ревматоидным артритом с системными проявлениями / С.Н. Боев, Х.Р. Махмудзола // Материалы XIX научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Молодежь и медицинские инновации: создание будущего сегодня» с международным участием. Душанбе. – 2024. – С. 471.

Феҳристи ихтисораҳо ва аломатҳои шартӣ

АПСС	антитела ба пептиди сиклии ситруллинӣ
АР	артрити ревматоидӣ
ГМЧ	гипертрофияи меъдачаи чап
ДДМЧ	дисфунксияи диастоликии меъдачаи чап
ИБМ	ишемияи бедарди миокард
ИКВ	ихтилоли кардиоваскулярӣ
ҚЧД	қисми чапи дил
МТ	Метотрексат
МТЖ	Методжент
МЧ	меъдачаи чап
НФИ	нишондиҳандаи фаъолнокии илтиҳобӣ
ОДР	оризаҳои дилу рағҳо
ОР	омили ревматоидӣ
ПБГИ	препаратҳои биологии генно-инженерӣ
ПБЗИ	препаратҳои базисии зиддиилтиҳобӣ
ҚТМД	чараёни трансмитралии диастоликӣ
ФБП	фаъолнокии пасти беморӣ
ХКВ	хатари кардиоваскулярӣ
ШВШ	шкалаи визуалии шабех
CDAI	clinical disease activity index – шохиси таркибии фаъолнокии АР
DAS28	disease activity score - шохиси фаъолнокии АР
T2T	Treat to target – табобат то расидан ба ҳадаф

АННОТАЦИЯ
ТАЛАБОВА МАДИНА МАХМАДАЛИЕВНА
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СУБКЛИНИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ
СИМПТОМОВ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ
РЕМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С СИСТЕМНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ
НА ФОНЕ АКТИВНОЙ КОНТРОЛИРУЕМОЙ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Ключевые слова: ревматоидный артрит, кардиоваскулярные нарушения, кардиоваскулярный риск, левые отделы сердца. метотрексат, этанерцепт, стратегии T2T

Цель: поиск, идентификация, спектральный анализ и оценка распространенности субклинических и клинических КВН коронарогенного и некоронарогенного генезов у пациентов с активным развернутым РА в зависимости от наличия системных проявлений заболевания на фоне активной контролируемой противовоспалительной терапии

Методы исследования и использованная аппаратура: на начальном этапе исследования у 102 пациентов с активным развернутым РА в зависимости от наличия системных проявлений заболевания были изучены и сравнительно оценены спектр и распространенность субклинических и клинических симптомов КВН коронарогенного и некоронарогенного генезов. В заключительном этапе исследования было изучено и оценено эффективное влияние активной контролируемой противовоспалительной терапии в рамках стратегии T2T как на параметрах активности и тяжести РА, так и на состоянии КВС в целом

С целью объективной оценки полученных результатов применялись современные международные инструменты и индексы: ВАШ, критерии ACR 20/50/70% и ACR /EULAR, 2011 г., шкалы SCORE и SCORE/EULAR, 2010 г., индексы DAS28, SDAI, ПБА.

Полученные результаты и их новизна: полученные научные результаты демонстрируют следующее: а) у больных активным РА с системными проявлениями в широком диапазоне и с высокой частотой наблюдается как субклинические, так и клинические манифестные КВН как коронарогенного, так и некоронарогенного генезов; б) факторы, связанные с тяжестью и терапией РА негативно модифицируют и в большинстве случаев маскируют типичные симптомы коронарогенных ССО, что серьезным образом затрудняет своевременную их диагностику; в) постоянное присутствие хронического иммуновоспалительного процесса, «РА-ассоциированных ФР ССО и наличие висцеральных проявлений РА в рамках «Мальма-критериев» вносят существенный вклад в патогенез структурно-функционального ремоделирования КВС в целом; е) достижение конечной цели стратегии T2T – состояния НАЗ/ремиссии оказывает яркое и разнонаправленное положительное влияние на состояние как субклинических, так и клинически манифестных ССО коронарогенного и некоронарогенного генезов.

Рекомендации по использованию. поиск, идентификации, спектральный анализ и оценка распространенности висцеральных проявлений РА, субклинических и субклинических коронарогенных и некоронарогенных ССО у пациентов с активным развернутым РА, тщательный мониторинг и комплексная оценка эффективности активной контролируемой терапии у пациентов с высокоактивными и тяжелыми формами РА с применением современных БПВП и ГИБП в интенсивном режиме (в рамках стратегии T2T, диктует необходимость широкое внедрение в клинической практике современных клинко-лабораторных и инструментальных методов диагностики.

Область применения: ревматология. фармакотерапия, внутренние болезни.

АННОТАТСИЯИ
ТАЛАБОВА МАДИНА МАҲМАДАЛИЕВНА
ПАҲНШАВИИ СИМПТОМҲОИ СУБКЛИНИИ ВА КЛИНИКИИ
БЕМОРИҲОИ КАРДИОВАСКУЛЯРӢ ДАР БЕМОРОНИ ГИРИФТОРИ
АРТРИТИ РЕВМАТОИДӢ БЕ ВА БО ЗУҲУРОТИ СИСТЕМАВӢ ДАР
ЗАМИНАИ ТАБОБАТИ ФАӢОЛИ НАЗОРАТШАВАНДА

Калимаҳои калидӣ: артрити ревматоидӣ, ихтилолҳои кардиоваскулярӣ, хатарҳои кардиоваскулярӣ, қисмҳои чапи дил. метотрексат, этанерсепт, стратегияи T2T

Мақсад: ҷустуҷӯ, идентификатсия, таҳлили спектралӣ ва баҳо додан ба паҳншавии вазъии НДР-и субклиникӣ ва клиникӣ манифестии ҳам генези ғайрикоронарӣ дар беморони дорои АР-и фаъол ва пешрафта вобаста аз мавҷуд будани аломатҳои системавии беморӣ дар заминаи табobati фаъолу назоратшавандаи зиддиилтиҳобӣ мебошад.

Усулҳои таҳқиқот ва истифодаи таҷҳизот: дар марҳалаи ибтидоии таҳқиқот 102 бемори дорои АР-и фаъоли пешрафта вобаста аз мавҷуд будани зуҳуроти системавии беморӣ омӯхта ва спектр ва паҳншавии симптомҳои субклиникӣ ва клиникӣ ИКВ генезаш коронарогенӣ ва ғайрикоронарогенӣ омӯхта ва ба таври муқоисавӣ баҳогузорӣ карда шуд. Дар марҳалаи ниҳии таҳқиқот самаранокии таъсири табobati зиддиилтиҳобии назоратшаванда дар доираи стратегияи T2T ҳам дар параметрҳои фаъолнокӣ ва вазнинии АР ва ҳам ҳолати СКВ дар маҷмӯъ омӯхта ва баҳогузорӣ карда шуд.

Бо мақсади арзёбии объективии натиҷаҳои ба даст овардашуда воқитаҳо ва шохисҳои муносири байналмилалӣ истифода шуданд: ВАШ, критерияи ACR 20/50/70% ва ACR/EULAR, с.2011., шкалаҳои SCORE ва SCORE/EULAR, с. 2010, шохисҳои DAS28, DAI, ПВА.

Натиҷаҳои ба даст овардашуда ва нағғонии онҳо: натиҷаҳои илмӣ ба даст овардашуда инҳоро нишон медиҳанд: а) дар беморони дорои шаклҳои фаъоти АР бо зуҳуроти системавӣ дар диапазони васеъ ва миқдори зиёд ҳам симптомҳои субклиникӣ ва ҳам клиникӣ манифестии НКВ генезаш ҳам коронарогенӣ ва ҳам ғайрикоронарогенӣ муайян карда шуд; б) омилҳои ба вазнинӣ ва табobati АР алоқаманд ба таври манфӣ бозсозӣ мешаванд ва дар бештари мавридҳо симптомҳои типии коронарогенӣ ОДР-хоро пинҳон мекунанд, ки ин ба таври ҷиддӣ сари вақт ташхис кардани онҳоро душвор месозад; в) доимо мавҷуд будани протсесси музмини иммуниву илтиҳобии «ба АР алоқаманд»-и ОХ ОДР ва вучуд доштани зуҳуроти виссералӣ дар доираи "Малма-критерияҳо" дар патогенези бозсозии сохториву функционалии СКВ дар маҷмӯъ саҳми муҳим мегузард; г) ба даст овардани мақсади ниҳии стратегияи T2T – ҳолати НАЗ/ремиссия ба ҳолати ҳам клиникӣ ва ҳам субклиникӣ манифестии ОДР генезаш коронарогенӣ ва ғайрикоронарогенӣ таъсири назаррасу ҳамачонибаи мусбат мерасонад.

Тавсияҳо барои истифода, ҷустуҷӯ, идентификатсия, таҳлили спектралӣ ва арзёбии зуҳуроти вичералии АР, НДР -и субклиникӣ ва клиникӣ намоёни коронарогенӣ ва ғайрикоронарогенӣ дар беморони дорои шаклҳои пешрафтаи АР, таҳлили муфассал ва арзёбии самаранокии табobati фаъоли назоратшаванда дар беморони дорои фаъолнокии баланд ва шаклҳои вазнинии АР бо истифодаи БПВП ва ГИБП -и муосир дар режими интенсивӣ дар доираи стратегияи T2T зарурати татбиқи густурдаи усулҳои муносири клиникӣ-лабораторӣ ва инструменталии ташхисро дар фаъолияти амалии клиникӣ талаб мекунад.

Соҳаи истифода: ревматология. фармакотерапия, бемориҳои дарунӣ.

ANNOTATION
TALABOVA MADINA MAHMADALIEVNA
PREVALENCE OF SUBCLINICAL AND CLINICAL SYMPTOMS OF
CARDIOVASCULAR DISEASES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID
ARTHRITIS WITH AND WITHOUT SYSTEMIC MANIFESTATIONS
UNDER CONTROLLED ACTIVE TREATMENT

Keywords: rheumatoid arthritis, cardiovascular disorders, cardiovascular risk, left heart chambers, methotrexate, etanercept, T2T strategy

Objective: to search, identify, analyze the spectrum and assess the prevalence of subclinical and clinical manifestations of non-coronary genesis in patients with active and advanced RA depending on the presence of systemic symptoms of the disease under active controlled anti-inflammatory treatment.

Research methods and equipment: in the initial stage of the study, 102 patients with active advanced RA were examined depending on the presence of systemic manifestations of the disease, and the spectrum and prevalence of subclinical and clinical symptoms of CVD of coronarogenic and non-coronarogenic genesis were studied and comparatively evaluated. In the final stage of the study, the effectiveness of controlled anti-inflammatory treatment within the T2T strategy was studied and evaluated both in terms of RA activity and severity parameters and overall CVS condition.

To objectively evaluate the results obtained, modern international tools and indicators were used: VAS, ACR 20/50/70% criteria and ACR/EULAR, 2011, SCORE and SCORE/EULAR scales, 2010, DAS28, DAI, PVA indices.

Results obtained and their novelty: the scientific results obtained indicate: a) in patients with active forms of RA with systemic manifestations, both subclinical and clinical manifestations of CVD of both coronarogenic and non-coronarogenic genesis were identified in a wide range and in large numbers; b) factors related to the severity and treatment of RA are negatively remodeled and in most cases mask the typical coronarogenic symptoms of CVD, which seriously complicates their timely diagnosis; c) the constant presence of chronic immune-inflammatory process "associated with RA" of CVD risk factors and the presence of visceral manifestations within the "Malmo criteria" makes a significant contribution to the pathogenesis of structural and functional remodeling of the CVS as a whole; d) achieving the ultimate goal of the T2T strategy - LDA/remission state has a significant and comprehensive positive effect on both clinical and subclinical manifestations of CVD of coronarogenic and non-coronarogenic genesis.

Recommendations for use, search, identification, spectral analysis and assessment of visceral manifestations of RA, subclinical and clinically evident coronarogenic and non-coronarogenic CVD in patients with advanced forms of RA, detailed analysis and evaluation of the effectiveness of active controlled treatment in patients with high activity and severe forms of RA using modern DMARDs and biological DMARDs in intensive regimen within the T2T strategy requires the widespread implementation of modern clinical-laboratory and instrumental diagnostic methods in clinical practice.

Field of application: rheumatology, pharmacotherapy, internal medicine.